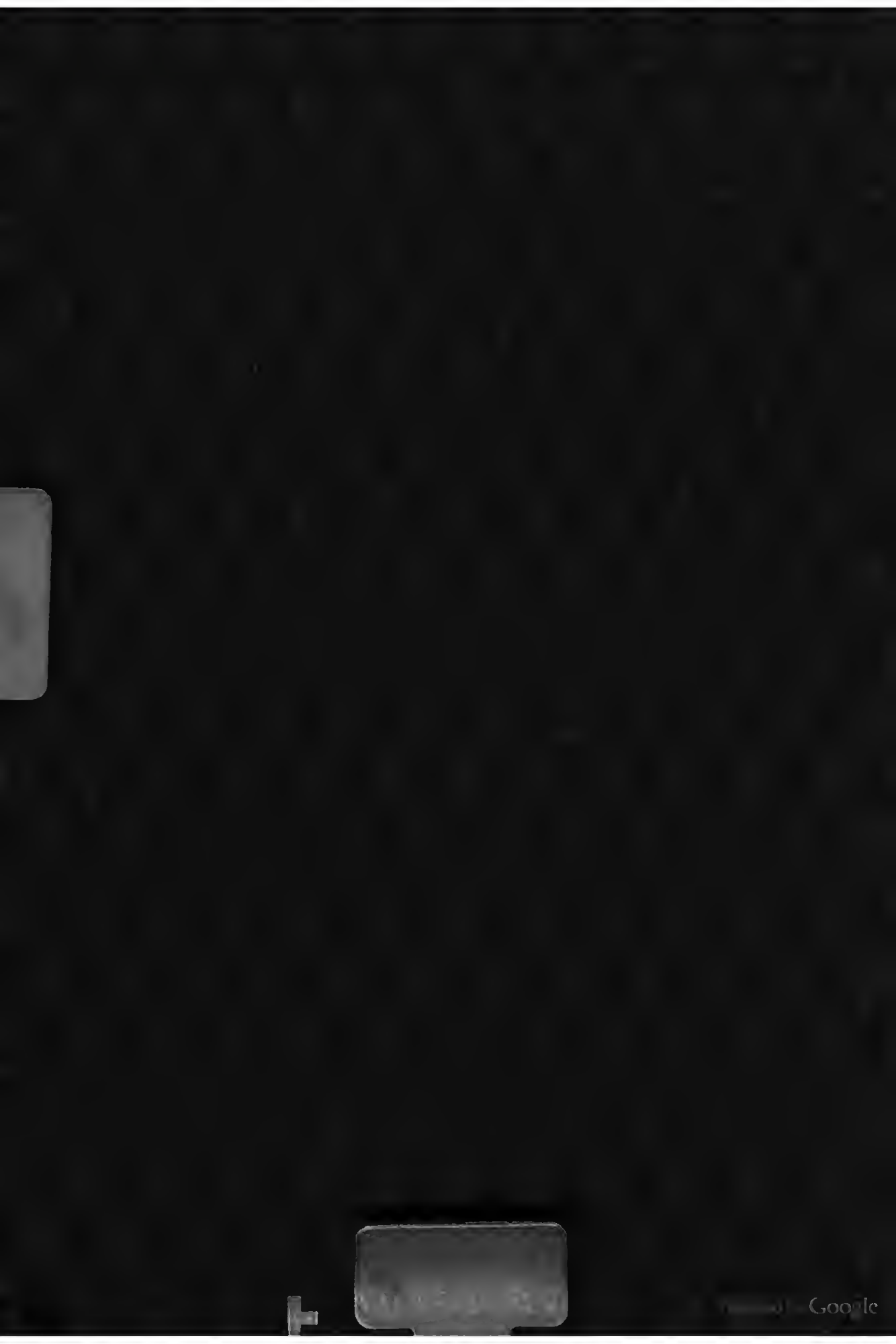
MAX VERWORN

ERREGUNG UND LÄHMUNG

JENA
VERLAG VON GUSTAV FISCHER


Google

ERREGUNG UND LÄHMUNG

EINE ALLGEMEINE PHYSIOLOGIE DER REIZWIRKUNGEN

VON

MAX VERWORN
PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT BONN

MIT 113 ABBILDUNGEN IM TEXT

JENA
VERLAG VON GUSTAV FISCHER
1914

ALLE RECHTE VORBEHALTEN.

COPYRIGHT 1914
BY GUSTAV FISCHER, PUBLISHER,
JENA.

Vorwort.

Das vorliegende Buch ist hervorgegangen aus zahlreichen experimentellen Spezialarbeiten, die mich und meine Mitarbeiter seit mehr als zwei Jahrzehnten in den Laboratorien von Jena, Göttingen und Bonn beschäftigt haben.

Der Physiologe, der Psychologe, der Psychiater, der Neurologe, der Pathologe, der Botaniker, der Zoologe hat es auf Schritt und Tritt mit den Wirkungen der Reize im lebendigen Organismus zu tun. Der Physiologe wendet mit der Entwicklung der experimentellen Physiologie tagein tagaus die Reize als unentbehrliches physiologisches Forschungsmittel an. Der Psychologe, der Psychiater und Neurologe beschäftigt sich ausschließlich mit Lebensäußerungen, die nur unter der Einwirkung von Reizen zustande kommen. Der Pathologe behandelt ein Gebiet, das nichts anderes vorstellt, als die Veränderungen der normalen Lebensvorgänge, die sich im Organismus unter dem Einfluß von Reizen entwickeln. Der Botaniker und der Zoologe endlich, soweit er nicht lediglich Museumssammler ist, hat lebendige Objekte vor sich, die fortdauernd der Einwirkung von Reizen unterliegen. Die Reizwirkungen stellen geradezu einen integrierenden Faktor im Leben eines jeden Organismus vor, der bei jedem biologischen Problem, welcher Art es auch sei, in Rechnung gezogen werden muß. Bei dieser fundamentalen Bedeutung der Reize und Reizwirkungen für die gesamte Biologie muß es besonders auffällig erscheinen, daß sich bis in die neuere Zeit hinein kein Physiologe gefunden, der die Gesetzmäßigkeiten in den Wirkungen der Reize vom Standpunkte der allgemeinen Physiologie aus zum Gegenstand eines systematischen Studiums gemacht hätte. Ja, obwohl die Physiologie fortwährend mit Reizen und Reizwirkungen arbeitet, sind ihr z. B. bis heute teilweise kaum die Probleme bewußt geworden, die bei dem Versuch einer allgemeingültigen Definition des Reizbegriffes sich einstellen. Der Begriff des Reizes ist bis in die neuere Zeit hinein überhaupt nicht definiert worden. Dieses auffallende Verhältnis war für mich der Grund, die allgemeinen Gesetze der Reizwirkungen vom zellularphysiologischen Standpunkte aus systematisch zu erforschen. Dazu war eine sehr große Zahl von speziellen Untersuchungen nötig, die in engem Zusammenhang untereinander von einheitlichen Gesichtspunkten getragen ausgeführt werden mußten, wenn auch nur über die wichtigsten Fragen Klarheit gewonnen werden sollte.

Digitized by Google

Bei der Schwierigkeit und Langwierigkeit physiologischer Experimentaluntersuchungen gilt für die Physiologie mehr als für manches andere Forschungsgebiet die Forderung, daß die Arbeit des Laboratoriums einheitlich geleitet und harmonisch organisiert wird, soll sie nicht den Zusammenhang mit den großen, allgemeinen Problemen verlieren. Nur so, niemals aber durch zusammenhangslose Einzeluntersuchungen auf allen möglichen Gebieten, mögen sie noch so zahlreich sein, kann die Laboratoriumsarbeit im Laufe längerer Jahre und unter Beteiligung zahlreicher Mitarbeiter für die Entwicklung der physiologischen Erkenntnis fruchtbringend gestaltet werden. Zur Erreichung dieses Zieles habe ich als ein wesentliches Förderungsmittel stets die Diskussionen im Laboratorium betrachtet, die in engster Wechselbeziehung mit den Experimenten, unter möglichst reger Beteiligung aller Mitarbeiter, an der Tafel mit Kreide und Schwamm außerordentlich anregend und nutzbringend wirken. Nach langjährigen Erfahrungen halte ich diese Art der Laboratoriumsdiskussionen für eins der wirksamsten Momente beim wissenschaftlichen Arbeiten überhaupt, denn die Erörterung verschiedener Möglichkeiten, die konsequente Verfolgung derselben, die Diskussion von Einwänden, die Abwägung verschiedener Standpunkte gegeneinander, das lebhafte Hin und Wieder von Frage und Antwort usw. führt den Einzelnen viel tiefer in den Stand eines Problems hinein und macht ihn mit den Beziehungen desselben zu den großen und allgemeinen Fragen, die systematisch im Laboratorium bearbeitet werden, viel schneller vertraut, als die einsame Lektüre von hundert Arbeiten. Bei dem engen persönlichen Verhältnis, in das die einzelnen Mitarbeiter dabei untereinander und mit dem Leiter des Laboratoriums treten, verliert der Einzelne sehr bald die anfängliche Scheu und Unsicherheit und da er in der Diskussion sich in keinerlei Weise auf eine bestimmte Ansicht festzulegen braucht, so wird es ihm leicht, einen provisorisch eingenommenen Standpunkt auch wieder aufzugeben, wenn er nicht mehr zu halten ist oder aber mit eigenen Gründen einen anderen Standpunkt zu widerlegen. Durch ein solches harmonisches Zusammenwirken aller Mitarbeiter im Laboratorium werden die Probleme immer schärfer herausgearbeitet, auf die prägnanteste Form gebracht und für die experimentelle Inangriffnahme zugespitzt. So sind auch die im vorliegenden Buche verwendeten Experimentaluntersuchungen entstanden und ich fühle es als eine freundschaftliche Pflicht gegen die zahlreichen Mitarbeiter und Freunde, die mir bei der Bearbeitung der zum Teil recht komplizierten Probleme zur Seite gestanden haben, ihnen an dieser Stelle recht herzlich zu danken für die Hilfe und Anregung, die ich selbst von ihnen erfahren habe.

Die erste Zusammenfassung meiner Ergebnisse über die Physiologie der Reizwirkungen habe ich bereits in dem V. Kapitel meiner „Allgemeinen Physiologie" gegeben. Seitdem sind unsere Erkenntnisse enorm gewachsen. Den größeren Teil vom Inhalt des vorliegenden Buches habe ich bereits in meinen „Silliman Lectures", die ich im Oktober 1911 an der Yale University gehalten habe, in der Form meiner Vorlesungen in englischer Sprache publiziert („Irritability, a physiological analysis of the general effect of stimuli in living substances", Yale University Press.). In den 3 Jahren seit der Ausarbeitung dieser

Vorlesungen ist aber wiederum eine so große Fülle neuen Materials hinzugekommen, daß das vorliegende Buch eine vollständig neue Arbeit vorstellt. Dennoch brauche ich wohl nicht besonders zu erwähnen, daß ich mich in keiner Weise der Illusion hingebe, mit diesem Buche etwas Abgeschlossenes geliefert zu haben. Wo gewinnen wir einen Abschluß auf dem endlosen Gebiete der Forschung? Es ist aber nötig, von Zeit zu Zeit einmal auf die geleistete Arbeit zurückzublicken und zusammenfassend das Ergebnis zu übersehen. Damit gewinnt man einen Unterbau für weitere Arbeiten, die an ihm bessern und auf ihm weiterbauen können.

Schließlich möchte ich nicht versäumen, meinem langjährigen Mitarbeiter Herrn Dr. Vészi für seine redaktionelle Unterstützung bei der Herausgabe des Buches und meinem Kollegen Prof. Dr. Schönndorff, sowie Herrn Dr. Thörner für ihre freundliche Hilfe bei der trockenen Arbeit des Korrekturlesens herzlichst zu danken.

Mein verehrter Freund, Herr Verlagsbuchhändler Dr. Gustav Fischer, hat mich auch durch die liberale Ausstattung dieses Buches wieder zu besonderem Danke verpflichtet.

Bonn, 31. Dezember 1913.

Physiologisches Laboratorium.

Max Verworn.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Einleitung 1

I. Die Geschichte der Irritabilitätslehre 2
A. Das Altertum 2
B. Glisson als Begründer des Irritabilitätsbegriffs 2
C. Albrecht von Haller und die Vitalisten 5
D. John Browns Erregungstheorie 6
E. Johannes Müllers Lehre von der spezifischen Energie . . 7
F. Die Zellularpathologie Rudolf Virchows 8
G. Die Entdeckung der depressiven Reizwirkungen 11
H. Die Entdeckung der bewegungsrichtenden Reizwirkungen . . 12
I. Semons Lehre von der „Mneme" 14

II. Der Begriff des Reizes 16
A. Die allgemeinen Prinzipien wissenschaftlicher Analyse . . . 16
1. Der Begriff der Ursache 17
2. Der Begriff der Bedingung 20
3. Die Überlegenheit der konditionalen über die kausale Betrachtungsweise 23
B. Reiz und Lebensbedingung 25
1. Begriff der Lebensbedingungen. Innere und äußere Lebensbedingungen 26
2. Definition des Reizbegriffes 27
3. Reiz und Entwicklung 30

III. Die spezielle Charakteristik der Reize 34
A. Die Reizqualitäten 34
B. Änderungen der Lebensbedingungen in positivem und negativem Sinne 35
C. Die Reizintensität 39
1. Der Begriff der Reizschwelle 39
2. Maximale, submaximale und supermaximale Reize . . 40
3. Das Webersche und Fechnersche Gesetz 41
4. Das „Alles- oder Nichts-Gesetz". Isobolische und heterobolische Systeme 43
D. Der zeitliche Verlauf der Reize 46
1. Die Form der Intensitätsänderung 46
2. Die Geschwindigkeit der Intensitätsänderung. Absolute und relative Geschwindigkeit 47
3. Die Dauer des Reizes nach Erreichung des Höhepunktes der Intensität. Fröschels Hyperbelgesetz 49
E. Rhythmische Reizserien 56
1. Die Frequenz der Einzelreize und die Dauer der Intervalle 57
2. Die Nernst-Barrattsche Formel 57

Seite

IV. Die allgemeinen Reizwirkungen 59
A. Beispiele verschiedener Reizwirkungen 59
B. Ruhestoffwechsel und Reizstoffwechsel 61
C. Die primären Reizwirkungen 65
1. Die Geschwindigkeitsänderungen des Lebensvorganges: Erregung und Lähmung 65
2. Die spezifische Energie der lebendigen Substanz . . . 67
D. Die sekundären Reizwirkungen 68
1. Die metamorphotischen Reizwirkungen 68
2. Die Beziehungen der katalytischen zu den metamorphotischen Reizwirkungen 70
3. Sekundäre Erregung und sekundäre Lähmung 75
4. Die Selbststeuerung des Stoffwechsels 75
5. Die Erregungsleitung 76
E. Schematische Übersicht der Reizwirkungen 76

V. Die Analyse des Erregungsvorganges 77
A. Die Methode der Analyse 77
B. Das Stadium der latenten Erregung 79
C. Der primäre Angriffspunkt der Reize an der Stoffwechselkette 80
1. Die Frage assimilatorischer Erregungen 81
2. Die funktionelle Erregung der dissimilatorischen Phase 81
3. Die Labilität der Partialglieder des funktionellen Stoffwechsels 82
4. Oxydativer und anoxydativer Zerfall der lebendigen Substanz 84
5. Die Bedeutung des Sauerstoffs für die Erregbarkeit der lebendigen Substanz 88
D. Die sekundären Glieder des Erregungsvorganges 92
1. Das organische Reservematerial der Zelle 93
2. Die Frage nach dem Reservesauerstoff in der Zelle . 96
3. Die Selbststeuerung des Stoffwechsels und das Massenwirkungsgesetz 102
4. Der Umfang der Selbststeuerung 105

VI. Die Erregungsleitung 108
A. Erregung und Erregungsleitung 108
B. Die Erregungsleitung im Rhizopodenprotoplasma 109
C. Die Erregungsleitung in der markhaltigen Nervenfaser . . . 115
1. Dekrementlose Leitung 116
2. Leitfähigkeit und Erregbarkeit 119
3. Das „Alles- oder Nichts-Gesetz" 128
D. Das Prinzip der Erregungsleitung 141
1. Die Annahme der Übertragung durch Wärme 142
2. Die Theorie der osmotisch-elektrischen Übertragung . 143

VII. Refraktärstadium und Ermüdung 149
A. Das Refraktärstadium 149
1. Entdeckungsgeschichte des Refraktärstadiums 150
2. Die Vorgänge während des Refraktärstadiums. Absolutes und relatives Refraktärstadium 155
3. Der zeitliche Ablauf des Refraktärstadiums 157
4. Das Refraktärstadium als allgemeine Erscheinung . . 160
5. Die Abhängigkeit der Dauer des Refraktärstadiums von der Temperatur 161
6. Die Abhängigkeit der Dauer des Refraktärstadiums vom Sauerstoff 162
7. Die Vorgänge bei Sauerstoffmangel 167

Seite

B. Die Beziehungen der Ermüdung zum Refraktärstadium . . 170
1. Die allgemeinen Ermüdungssymptome 171
2. Die Vorgänge bei der Ermüdung 173
3. Die Ermüdung des markhaltigen Nerven 176
4. Zusammenfassung 181

VIII. Die Interferenz von Reizwirkungen 183
A. Beispiele für die Interferenz von Reizwirkungen an einzelligen Organismen 183
B. Die allgemeinen Typen der Interferenz von Reizwirkungen . 190
1. Homotope und heterotope Interferenz 190
2. Summation und Hemmung von Erregungen 191
C. Die Analyse der Interferenzwirkungen von zwei Einzelreizen 196
1. Die Interferenz einer Erregung und einer Lähmung . 196
2. Die Interferenz von zwei Lähmungen 197
3. Die Interferenz von zwei Erregungen 197
D. Die Analyse der Interferenzwirkungen von Reizserien . . . 204
1. Die Interferenz zwischen den Wirkungen der Einzelreize einer Reizserie 205
a) Das allgemeine Grundschema der Genese von Summationen und Hemmungen 205
b) Die Genese der Summation von Erregungen . . 207
c) Die Genese der tonischen Erregungen 209
d) Die Genese der Hemmungen 210
2. Die Interferenz von zwei Reizserien 211
3. Das Verhalten isobolischer Systeme gegen rhythmische Reizserien 221
E. Zusammenfassung 226

IX. Rhythmische Entladungen 227
A. Systematik der rhythmischen Vorgänge in der Organismenwelt 227
1. Beispiele von rhythmischen Vorgängen verschiedener Frequenz 227
2. Die Frage der automatischen Rhythmik 230
3. Rhythmische Reizwirkungen 237
B. Die Analyse der rhythmischen Entladungen 242
1. Das Problem der Rhythmik 242
2. Rhythmische Vorgänge in leblosen Systemen 244
3. Die Bedingungen der Rhythmenbildung in lebendigen Systemen 246
4. Erregbarkeit und Ruhestoffwechsel 250
5. Rhythmik und Refraktärstadium 252
a) Rhythmische Entladungen auf einen kontinuierlichen Reiz 252
b) Rhythmische Entladungen auf rhythmische Reize von größerer Frequenz 253
c) Rhythmische Entladungen auf einen momentanen Einzelreiz 256

X. Die Lähmungsvorgänge 262
A. Verschiedene Möglichkeiten für die Entstehung von Lähmungen 263
B. Die oxydativen Lähmungen 264
1. Die Erstickung als Prototyp der oxydativen Lähmungen 264
2. Die Ermüdung als oxydative Lähmung 265
3. Die Wärmelähmung als oxydative Lähmung 266
C. Die Analyse der Narkoselähmung 268
1. Die allgemeinen Symptome der Narkose 270
2. Die Lähmung der Oxydationsvorgänge bei der Narkose 270
3. Der anoxydative Zerfall während der Narkose . . . 273
4. Die Narkose als akute Erstickung 277
5. Die Frage nach der Genese der oxydativen Lähmung bei der Narkose 283

Digitized by Google

Seite

XI. Die spezifischen Leistungen der lebendigen Systeme 289

A. Die Lehre von der spezifischen Energie der lebendigen Substanz 289

1. Spezielle und allgemeine Physiologie 291

2. Der spezifische Charakter der Erregungs- und Lähmungsvorgänge 291

B. Die Idee einer funktionellen Indifferenz der Elemente des Nervensystems 293

1. Die Argumente für die Indifferenzidee 293

2. Die Kritik der Indifferenzlehre 295

C. Die Grenzen der spezifischen Energie 300

1. Zeitliche Änderungen in der spezifischen Reaktionsweise eines lebendigen Systems 301

2. Verschiedenheiten in der spezifischen Reaktion auf verschiedene Arten von Reizen 302

3. Formulierung des Gesetzes von der spezifischen Reaktion der lebendigen Systeme 304

Einleitung.

Die Irritabilität, d. h. die Fähigkeit durch Reize zu charakteristischen Reaktionen veranlaßt zu werden, ist eine allgemeine Eigenschaft der lebendigen Substanz, aber sie ist keine ausschließliche Eigenschaft derselben. Auch unter leblosen Substanzen gibt es irritable Systeme. Was die lebendige Substanz charakterisiert, ist nicht die Irritabilität als solche, sondern die Irritabilität eines Systems von ganz spezifischen Eigentümlichkeiten. Die Irritabilität der lebendigen Substanz kann daher nicht für sich allein, sondern, wie das bei der engen Abhängigkeit, in der alle Eigenschaften der lebendigen Substanz untereinander stehen, nicht anders möglich ist, nur in ihrem Zusammenhange mit den übrigen Eigenschaften der lebendigen Substanz betrachtet werden. In diesem Sinne bildet die Irritabilität ein Problem von fundamentaler Bedeutung für die Physiologie, denn, wenn wir die Irritabilität der lebendigen Substanz und ihre Reizreaktionen bis in ihre letzten Bedingungen analysiert hätten, wäre damit der Lebensvorgang selbst erforscht. Die Analyse der Irritabilität der lebendigen Substanz und ihrer Reizreaktionen bietet uns also einen der Wege zur Erforschung des Lebens und darin liegt die Bedeutung des Studiums der Irritabilität, wie sie bereits seit Jahrhunderten von einzelnen Forschern richtig erkannt und immer wieder betont worden ist.

Ich möchte diesen Weg zur Erkenntnis des Lebensvorganges beschreiten und es hier unternehmen, zu zeigen, welche Aufschlüsse uns die Analyse der Erregbarkeit und der Reizwirkungen über das Getriebe der Vorgänge in der lebendigen Substanz zu geben vermag. Vorher aber möchte ich erst etwas näher auf die Frage eingehen, wie wir zu dem Irritabilitätsbegriff gekommen sind.

I. Die Geschichte der Irritabilitätslehre.

Inhalt: A. Das Altertum, p. 2. — B. Glisson als Begründer des Irritabilitätsbegriffs, p. 2. — C. Albrecht v. Haller und die Vitalisten, p. 5. — D. John Browns Erregungstheorie, p. 6. — E. Johannes Müllers Lehre von der spezifischen Energie, p. 7. — F. Die Zellularpathologie Rudolf Virchows, p. 8. — G. Die Entdeckung der depressiven Reizwirkungen, p. 11. — H. Die Entdeckung der bewegungsrichtenden Reizwirkungen, p. 12. — I. Semons Lehre von der „Mneme", p. 14.

A. Das Altertum.

Dem physiologischen und medizinischen Denken des Altertums und ebenso des Mittelalters war der Begriff der Erregbarkeit völlig fremd. Auch der Begriff des Reizes hatte noch nicht angefangen, sich aus unklaren Vorstellungen über die Einflüsse verschiedener Dinge auf den menschlichen Organismus heraus zu kristallisieren. Man kannte zwar solche Einwirkungen der verschiedensten Art auf den menschlichen Körper. Man hatte schon im Altertum eine Arzneimittellehre, die auf die wirkliche oder angebliche Beeinflussung des Organismus durch allerlei mineralische, pflanzliche und tierische Stoffe gegründet war. Man wußte auch, daß Wärme und Kälte, Licht und Dunkelheit Krankheit beeinflussen, ja man glaubte sogar an die Einwirkung von gewissen Faktoren auf den Menschen, die in Wirklichkeit keinerlei Wirkung der eingebildeten Art ausüben, wie die Sterne und der Magnet. Aber man war weder im Altertum noch im Mittelalter soweit gekommen, aus allen diesen wirklichen oder vermeintlichen Einwirkungen auf den Organismus gemeinschaftliche Momente herauszuheben und diese synthetisch zu dem Kollektivbegriffe des Reizes zusammenzufassen. Die Begriffe des Reizes und der Irritabilität aber sind voneinander nicht zu trennen.

B. Glisson als Begründer des Irritabilitätsbegriffs.

Der Begründer der Lehre von der Irritabilität der lebendigen Substanz ist Francis Glisson (1597—1677), Mitglied des Collegium medicum in London und gleichzeitig Professor in Cambridge. Es ist übrigens nicht uninteressant, daß Glisson zugleich in gewissem Sinne einen Vorläufer der energetischen Naturbetrachtung repräsentiert. Glisson

war als Anatom und Physiologe ein ausgezeichneter Beobachter und Experimentator, aber den hervorragendsten Zug seiner Persönlichkeit bildete doch seine Neigung zu philosophischer Betrachtung nnd Analyse der Natur. Daher ist sein „Tractatus de natura substantiae energetica“ [1]) als sein Hauptlebenswerk zu betrachten. In diesem umfangreichen Buche entwickelt Glisson ein ganzes System der Naturphilosophie, das leider dem Charakter der damaligen Zeit entsprechend durchaus spekulativ konstruiert ist und sich von dem scholastischen Schematismus der voraufgegangenen Periode des Denkens noch nicbt emanzipiert bat. Wenn man die Vorstellungen Glissons aus dem Wust scholastischer Ausdrucksweise herausschält, ergibt sicb etwa folgendes als sein System.

Die Grundlage alles Seins, die „Substanz“, hat nach ibm zwei allgemeine Eigenschaften: ilire „fundamentale Subsistenz“, d. h. das Prinzip ibres Seins, und ibre „energetische Subsistenz“, d. h. das Prinzip ihres Wirkens. Dazu kommen noch die speziellen Eigenschaften, die sie im einzelnen gegebenen Falle besitzt, d. h. ihre „additionelle Snbsistenz“. Die energetische Subsistenz bildet die allgemeine Grundlage alles Lebens. Leben besitzt daher nicbt bloß die organische Natur, sondern überhaupt alle Natur. Das Leben der Organismen ist nur ein spezieller Fall, der charakterisiert ist durch die Vereinigung der allgemeinen „energetischen Subsistenz“ mit der speziellen „additionellen Subsistenz“ der animalischen und vegetativen Natur. In anderen Formen des Naturlebens ist die „energetiscbe Subsistenz“ vereinigt mit anderen speziellen Formen der „additionellen Snbsistenz“. Die allgemeine Subsistenz alles Lebens, d. h. die „energetische Subsistenz“ hat nun drei Grundfakultäten: die „appetitiva“, die „perceptiva“ und die „motiva“. Der „motus“ ist die Folge einer „Perceptio“, die „Perceptio“ ist aber nicht denkbar, ohne daß das Objekt den „Appetitus“ hat, die äußere Einwirknng aufzunehmen.

Auf dieser Vorstellung basiert Glissons Irritabilitätslebre, die er entwickelt in einem zweiten Buche, das er bereits vor dem „Tractatus de natura substantiae“ begonnen, aber erst uachher beendigt hat, und das erst nach seinem Tode erscbien. In diesem „Tractatus de ventriculo et intestinis“ [2]) beschäftigt sich Glisson eingehend mit den physiologischen Eigenscbaften der tierischen Fasern, und entwickelt an diesen zum ersten Male seinen Begriff der „Irritabilität“ in dem Kapitel „De irritabilitate fibrarum“. Die „Irritabilität“ gibt sich zu erkennen in der Entstehung oder Veränderung der Bewegungsaktionen, welche äußere Einwirkungen an der tierischen Faser bervorrnfen, denn „Motiva fibrarum facultas nisi irritabilis foret, vel perpetuo qniesceret, vel perpetuo idem ageret“. Das zentrale Moment dieser Irritabilität sieht Glisson in der „Perceptio“, die er unterscheidet als eine „Perceptio naturalis, sensitiva und ani-

1) Franciscus Glissonius, Tractatus de natura substantiae energetica seu de vita naturae ejusque tribus primis facultatibus perceptiva, appetitiva, motiva etc. Londini MDCLXXII.

2) Franciscus Glissonius, Tractatus de ventriculo et intestinis. Cui praemittitur alius, de partibus continentibus in genere et in specie de iis abdominis. Amstelodami MDCLXXVII.

malis". Die Unklarheit, die hier durch GLISSONS gekünstelte Unterscheidungs- und Ausdrucksweise bedingt ist, wird zum Teil beseitigt, wenn man sich bemüht, in unsere heutige Denkweise umzudenken, was er meint. Die gegebene Unterscheidung soll dann nichts weiter andeuten, als die Verschiedenheit der Wege, auf denen die Reize den irritablen Fasern zugeführt werden können. Die „Perceptio naturalis" ist das, was wir heute als eine „direkte Reizwirkung" bezeichnen würden, d. h. die Erregung der Faser durch unmittelbar auf die eigene Substanz ausgeübte künstliche Reize. GLISSON zeigt hier, daß Eingeweide und daß Muskeln auch an der frischen Leiche oder sogar, wenn sie ganz aus dem Körper herausgetrennt sind, durch ätzende Flüssigkeiten oder Kälte noch zu Bewegungen angeregt werden können. Die „Perceptio sensitiva" ist bei GLISSON die Erregung der Fasern durch äußere Reize, welche auf dem Wege sensibler Nerven auf den intakten Gesamtkörper wirken. Die „Perceptio ab appetitu animali regulata" schließlich ist die Erregung durch innere, d. h. vom Gehirn ausgehende Reize. Eine „Perceptio naturalis" besitzen alle Teile des Körpers, auch die Säfte, die Knochen, das Fett usw. Diese sind daher auch alle irritabel. Aber eine „vitale" und speziell „animale" Irritabilität haben sie kaum. Diese Formen der Irritabilität kommen nur den faserigen Teilen des Körpers zu. Hier sind indessen die Unterscheidungen GLISSONS ziemlich unklar und widersprechend. In diesem „Tractatus de ventriculo et intestinis" trennt GLISSON schließlich auch scharf die „Sensatio" von der „Perceptio". Die „Perceptio" an sich ist noch keine Empfindung, denn die einzelnen Organe des Körpers sind zwar irritabel, da sie alle eine „Perceptio" besitzen, aber sie sind an sich noch nicht sensibel. Die „Sensatio", die Empfindung, entsteht erst, wenn sich die äußere „Perceptio" der einzelnen Organe durch Vermittelung der Nerven mit der inneren „Perceptio" des Gehirns kombiniert. „Nisi enim perceptio externa ab interna simul percipiatur, non est cognitio sensitiva completa". Die Sensibilität ist also eine spezielle Fähigkeit, die nur auf der Irritabilität beruht.

Ich habe die Anschauungen GLISSONS etwas eingehender dargestellt, einerseits, weil ich das dem Vater der Irritabilitätslehre schuldig zu sein glaubte, und andererseits, weil wir hier zum ersten Male die Entdeckung einer allgemeinen Eigenschaft aller lebendigen Substanz und ihrer fundamentalen Bedeutung für das Leben der Organismen, wenn auch noch in etwas unklarer und wenig herausgearbeiteter Form, vor uns haben. Man könnte daher in gewissem Sinne von GLISSON den Beginn der allgemeinen Physiologie datieren, um so mehr, als GLISSON auch gleich von vornherein die Irritabilität der lebendigen Substanz durch seine allgemeine Energetik in ähnlicher Weise an das Geschehen in der Gesamtnatur angeknüpft hat, wie wir es heute nach zwei Jahrhunderten auf Grund der modernen Energielehre von neuem tun müssen.

Es könnte auffallend erscheinen, daß eine Lehre von so fundamentaler Bedeutung wie die GLISSONsche Irritabilitätslehre nicht gleich eine allseitige warme Aufnahme und Weiterbildung erfahren hat. Indessen zwei Momente haben das verhindert. Einerseits hat GLISSON

sein Amt als Universitätslehrer in Cambridge nicht grade mit besonderem Eifer verwaltet und so es versäumt, eine eigene Schule zu bilden, die seine Ideen schärfer herausarbeitete und fortentwickelte. Andererseits waren seine Lehren so spekulativ und schwer verständlich, seine Unterscheidungen und Definitionen so gekünstelt und gesucht, daß es großer Mühe bedarf, sich in seine Grundgedanken hineinzuarbeiten. So kam es, daß die Irritabilitätslehre Glissons erst verhältnismäßig spät eine weitere Berücksichtigung fand. Aber auch bei der späteren Anknüpfung an Glisson ist von seinen spekulativen Theorien kaum mehr als der Name der Irritabilitätslehre übernommen worden. Dieser Name sollte aber seit der Mitte des XVIII. Jahrhunderts zu lebhaften Begriffsstreitigkeiten führen.

C. Albrecht von Haller und die Vitalisten.

Der Erste, der dem Glissonschen Ausdruck „Irritabilität" einen etwas konkreteren Inhalt zu geben versuchte, war Haller (1708—1777)[1]. Leider beschränkte er aber den Begriff lediglich auf die Muskeln, indem er unter „Irritabilität" die Fähigkeit des Muskels verstand, sich auf Reize durch seine lebendige Kraft („vi viva") zusammenzuziehen. Er nannte also Irritabilität das, was wir heute als „Kontraktilität" bezeichnen. Dagegen bezeichnete er als „Kontraktilität" die auch anderen lebendigen und toten animalischen wie vegetabilischen Objekten eigene Elastizität, d. h. die Fähigkeit nach Dehnung sich wieder zusammenzuziehen. Von der „Irritabilität", die in der Zusammenziehung des Muskels auf Reizung durch seine eigene lebendige Kraft („vi viva") zum Ausdruck kommt, unterscheidet er scharf die „Sensibilität", die nur das Nervensystem besitzt. „Sola fibra muscularis contrahitur vi viva; sentit solus nervus et quae nervos acciperunt animales partes." Durch diese Beschränkung des Irritabilitätsbegriffes auf ein einziges lebendiges Objekt, den Muskel, repräsentiert die Hallersche Irritabilitätslehre einen großen Rückschritt gegen Glissons richtigen Grundgedanken und durch ihre unglücklichen Bestimmungen der Begriffe „Irritabilität", „Kontraktilität" und „Sensibilität" hat sie der Konfusion Tür und Tor geöffnet.

Zur Vergrößerung der Verwirrung trug besonders bei, daß die Vitalisten der Schule von Montpellier auch den Begriff der Lebenskraft mit der Irritabilitätslehre vermischten. Bei Bordeu (1722 bis 1776)[2] sind die Vorstellungen noch verhältnismäßig klar, wenn man davon absieht, daß er statt des Glissonschen Begriffes „Irritabilität" den Begriff „Sensibilität" setzt. Bordeu nahm eine „Sensibilité générale" als allgemeine Eigenschaft aller lebendigen Teile und zwar nicht bloß der festen, sondern auch der flüssigen Teile des Körpers an. Daneben besitzt nach ihm noch jeder spezielle Teil seine „Sensibilité propre". Ist zwar hier an die Stelle des klaren Begriffs der Irritabilität ein noch an den Stahlschen Animismus an-

1) Albrecht von Haller, Elementa Physiologiae corporis humani. Tomus IV. Lausannae MDCCLXVI.

2) Bordeu, zitiert nach Claude Bernard, Leçons sur les phénomènes de la vie etc., Tome I, p. 244 ff. Paris 1878.

klingender Begriff mehr mystischer Art gesetzt, so ist doch wenigstens damit die Vorstellung zum Ausdruck gebracht, daß allen lebendigen Organismen, die Fähigkeit auf Reize zu reagieren, gemeinschaftlich zukommt; und ist zwar die Trennung der „Sensibilité propre" von der „Sensibilité générale" bei Bordeu zu künstlich und die Koëxistenz beider ungerechtfertigt, so zeigen doch die Erörterungen Bordeus über die „Sensibilité" propre", daß er bereits einer Eigentümlichkeit der Reizwirkungen auf der Spur war, die erst später unter dem Namen der „spezifischen Energie" klar als eine fundamentale Eigenschaft aller lebendigen Substanz erkannt wurde. Bei Bordeus berühmtem Schüler Barthez [1]) (1734—1806) dagegen beherrschte bereits ein nichtssagendes Lebensprinzip, das „Principe vitale", die ganzen Lebensäußerungen. Die beiden von Barthez angenommenen allgemeinen Lebenskräfte aller lebendigen Teile, die „Forces sensitives" und die „Forces motrices", waren für ihn nur Äußerungen dieses Lebensprinzips. Dabei unterscheidet er unter den „Forces sensitives" eine „Sensibilité avec perception" von einer „Sensibilité sans perception", indem er, wie Bordeu unter „Sensibilität" eigentlich das verstand, was wir mit Glisson als „Irritabilität" bezeichnen.

So wurde in jener Zeit mit den Worten „Irritabilität", „Sensibilität", Kontraktilität", „Perzeption", „Lebensprinzip" usw. von ernsten Männern eine Begriffsspielerei getrieben, die den Phantasien aus der schlimmsten Periode der spekulativen Philosophie nicht nachstand und in keinerlei Weise einen Fortschritt hervorbrachte. Es ist daher begreiflich, daß um jene Zeit zahlreiche Versuche unternommen wurden, sich irgendwie mit diesen Begriffen abzufinden.

D. John Browns Erregungstheorie.

Eine Klärung, die den Ansatz zu einer weiteren Entwicklung repräsentierte, ging von Schottland aus und zwar von einem Manne, der ebenso begabt wie charakterlos und liederlich war, John Brown (1735—1788). Brown war ein sehr selbständig denkender und genialer Kopf, dessen Wissensumfang aber in Praxis und Theorie verhältnismäßig gering war. Dieses Mischungsverhältnis seines geistigen Zustandes machte ihn fähig, die Dinge etwas anders zu betrachten, als durch die Brille der üblichen Lehrbegriffe. Hatte sein Lehrer Cullen (1712—1790), einer der führenden Geister in der medizinischen Schule von Edinburgh, die Irritabilität nur als eine Folge der Sensibilität aufgefaßt und letztere als eine spezifische Eigenschaft des Nervensystems hingestellt, so setzte sich Brown [2]) in bewußten Gegensatz zu Cullen, indem er aller lebendigen Substanz, Pflanzen sowohl wie Tieren, im Unterschied zur leblosen eine Grundeigenschaft zuschrieb, die er als „Exzitabilität" bezeichnete, d. h. die Fähigkeit durch äußere Faktoren oder „Reize", „Stimuli" zu spezifischen Lebensäußerungen angeregt zu werden, und indem er Empfindung und überhaupt alle Geistestätigkeit

1) Barthez, Nouveaux élémens de la science de l'homme. Seconde édition, Paris 1806.

2) John Brown, Elementa medicinae, 1778. Englische Übersetzung des lateinischen Originals. London 1778.

ebenso wie Bewegung nur als spezifische Wirkungen auffaßte, welche die „Reize" an den erregbaren Organen hervorrufen. Das war ein ganz außerordentlicher Fortschritt, der ihn aus dem damaligen Wust bloßer Begriffspielerei an der Hand seiner Beobachtungen zu klarer Erkenntnis führte. Aber noch mehr. Brown hat in seiner „Erregungstheorie" ein ganzes System der Reizwirkungen aufgestellt, das er in den ersten Kapiteln seines Hauptwerkes in wunderbarer Klarheit und Anschaulichkeit auseinandersetzt und dessen Grundzüge noch heute als durchaus zutreffend anerkannt werden müssen. Die wesentlichen Grundlagen dieser „Erregungstheorie", die er speziell für seine Krankheitslehre ausarbeitete, und die auch in der Pathologie eine große Rolle gespielt hat, sind folgende. Jedes lebendige, d. h. exzitable System wird andauernd durch Reize beeinflußt. Die Reize können entweder äußere Faktoren sein, wie Hitze, Nahrung, fremde Stoffe, Gifte usw. oder innere Faktoren, die in der Einwirkung der Funktion eines Organs auf ein anderes Organ bestehen. Nur durch die fortwährende Einwirkung von Reizen wird das Leben unterhalten, indem die Reize an der erregbaren Substanz fortdauernd „Erregung" („Excitement") hervorrufen. Der Erregbarkeitsgrad ist bei verschiedenen Pflanzen, Tieren, Menschen, Körperteilen verschieden und kann bei demselben Individuum zu verschiedenen Zeiten und unter verschiedenen Umständen ebenfalls wechseln. Die Stärke der Erregung hängt ab einerseits von dem Grade der Erregbarkeit, andererseits von der Stärke des Reizes. Die Erregbarkeit selbst wird durch die Einwirkung der Reize beeinflußt und verändert. Wirken zu starke Reize andauernd ein, so nimmt die Erregbarkeit ab durch Erschöpfung, wirken andauernd zu schwache Reize ein, so steigt die Erregbarkeit. Der gesunde Körper hat einen mittleren Erregbarkeitsgrad. Krankheit entsteht, wenn dieser Zustand entweder durch Einwirkung zu starker Reize oder durch Mangel an Reizen verändert wird. Krankheit und Gesundheit sind infolgedessen nicht qualitativ, sondern nur quantitativ verschiedene Zustände.

Man sieht, wir haben hier den ersten Versuch einer Systematik der Reizwirkungen vor uns und es ist erstaunlich, wie scharf und treffend Brown die Grundzüge dieses wichtigen Gebietes vorgezeichnet hat. So hat Brown nicht nur den großen Rückschritt in der Geschichte der Irritabilitätslehre, der durch die von Haller und den Vitalisten hervorgerufene Begriffskonfusion enstanden war, vollständig wieder kompensiert, sondern auch die gesamte Reizphysiologie auf eine feste Grundlage gestellt, auf der sich ihr Bau weiter aufführen ließ. Es ist zwar wahr, daß viele seiner speziellen Theorien, besonders über die Natur und Genese der Krankheiten völlig unhaltbar sind, aber ein gerechter Kritiker wird eine Leistung stets im Verhältnis zu ihrer Zeit beurteilen, und ich frage nur, ob unsere heutige Medizin etwa keine Lehren enthält, die sich nach 100 Jahren als unhaltbar erweisen werden.

E. Johannes Müllers Lehre von der spezifischen Energie.

Einen wichtigen Baustein fügte dann Johannes Müller (1801 bis 1858) in das Gebäude der Irritabilitätslehre ein, das war die klare Er-

kenntnis der „spezifischen Energie“ der lebendigen Substanzen. Die Keime dieser Erkenntnis fanden wir schon bei BORDEU in seinem Begriff der „Sensibilité propre“ oder „Sensibilité particulière“. Auch BROWN war der Meinung, daß die verschiedenen lebendigen Objekte ihre verschiedene Erregbarkeit haben, und daß es zur Erregung ihrer speziellen Funktion gar nicht auf die Art des Reizes ankomme. JOHANNES MÜLLER hat die in diesen Auffassungen schlummernde Vorstellung zu einer klaren und grundlegenden Erkenntnis erweckt. Schon in seiner Jugendarbeit über die phantastischen Gesichtserscheinungen sagt er [1]): „Es ist gleichviel, wodurch der Muskel gereizt wird, durch Galvanismus, durch chemische Agentien, durch mechanische Irritation, durch innere organische Reize, die ihm sympathisch mitgeteilt werden aus ganz verschiedenen Organen, auf alles, was ihn reizt, was ihn affiziert, reagiert er sich bewegend, die Bewegung ist also die Affektion und die Energie zugleich.“ „So ist es durchgängig mit allen organischen Reaktionen“. „Der Sinnesnerv auf jedweden Reiz, was immer einer Art, reagierend, hat die ihm immanente Energie; Druck, Friktion, Galvanismus und innere organische Reizung, alle diese Dinge bewirken in dem Lichtnerven, was sein ist, Lichtempfindung, in dem Hörnerven, was dessen ist, Tonempfindung, Gefühl in dem Gefühlsnerven. Andererseits bewirkt alles, was auf ein Absonderungsorgan wirken kann, Veränderung der Absonderung, was auf den Muskel wirken kann, Bewegung. Der Galvanismus ist hier um nichts vornehmer, als alles andere, was nur, gleichviel welcher Art, affizieren, reizen kann.“ Und in seinem Handbuche der Physiologie formuliert JOHANNES MÜLLER [2]) das Gesetz der spezifischen Energie speziell für die Sinnessubstanzen kurz in folgenden Worten: „Dieselbe äußere Ursache erregt in den verschiedenen Sinnen verschiedene Empfindungen, nach der Natur jedes Sinnes, nämlich das Empfindbare des bestimmten Sinnesnerven.“ Und umgekehrt: „Die eigentümlichen Empfindungen jedes Sinnesnerven können durch mehrere innere und äußere Einflüsse hervorgerufen werden.“ Diese Erkenntnis der „spezifischen Energie der Sinnessubstanzen“ besitzt eine Bedeutung, die weit über das Gebiet der Reizphysiologie hinausreicht, denn sie bildet die Grundlage, auf der sich die gesamte Theorie der menschlichen Erkenntnis, wie immer sie sich auch im einzelnen gestalten mag, notwendigerweise aufbauen muß. Aber wie schon JOHANNES MÜLLER klar hervorhebt, handelt es sich hier nicht um ein Gesetz, das auf die Sinnessubstanzen beschränkt ist, sondern das für alle lebendigen Substanzen gilt. Jede lebendige Substanz hat ihre spezifische Energie“, d. h. ihr charakteristisches Lebensgeschehen und dieses wird durch Reize der allerverschiedensten Art erregt.

F. Die Zellularpathologie RUDOLF VIRCHOWs.

Eine Vertiefung von unschätzbarer Tragweite erfuhr die Irritabilitätslehre durch die große Entdeckung des genialen SCHLEIDEN, daß die Zelle

1) JOHANNES MÜLLER, Über die phantastischen Gesichtserscheinungen. Eine physiologische Untersuchung mit einer physiologischen Urkunde des Aristoteles über den Traum. Den Philosophen und Ärzten gewidmet. Coblenz 1826.

2) JOHANNES MÜLLER, Handbuch der Physiologie des Menschen für Vorlesungen. Coblenz 1837.

der Elementarbaustein des Pflanzenkörpers ist, eine Erkenntnis, der dann Schwann bekanntlich, persönlich angeregt durch Schleiden, die gleiche Lehre für den Tierkörper hinzufügte. Da man die Irritabilität als eine allgemeine Eigenschaft der lebendigen Substanz erkannt hatte, so mußte nach der Begründung der Zellenlehre jede Zelle Irritabilität besitzen und ihre eigene spezifische Energie haben und es galt nun zunächst, die Äußerungen der Irritabilität der Zellen in ihrer spezifischen Form zu studieren. Merkwürdigerweise geschah das in der Pathologie früher als in der Physiologie, wie überhaupt die Irritabilitätslehre seit Brown anfangs viel mehr von der Pathologie als von der Physiologie ausgebaut worden ist. Der Hauptgrund dafür lag wohl in dem großen praktischen Interesse, das die Erforschung der Krankheiten besitzt. Hatte schon Brown ganz richtig das Wesen der Krankheit auf die Beziehungen des Körpers oder seiner Teile zu den Reizen zurückgeführt, so konnte Rudolf Virchow nach Begründung der Zellenlehre den folgenschweren Schluß ziehen und die Krankheiten als Reaktionen der Körperzellen auf Reize behandeln. In seiner epochemachenden „Zellularpathologie“ [1]) hat er diesen Gedanken in klassischer Weise durchgeführt.

Unter Erregbarkeit versteht Virchow „die Eigenschaft der Zellen, vermöge welcher sie auf äußere Einwirkung in Tätigkeit geraten. Es sind aber die verschiedenen Tätigkeiten, welche auf irgendeine äußere Einwirkung hervorgerufen werden können, wesentlich dreierlei Art“. Entweder nämlich handelt es sich bei dem Hervorrufen einer bestimmten Tätigkeit um die Verrichtung oder um die Erhaltung oder um die Bildung eines Teiles: „Funktion, Nutrition, Formation.“ Virchow unterscheidet dementsprechend drei Arten der Reizbarkeit: funktionelle, nutritive und formative Reizbarkeit. „Das Resultat der Erregung oder wenn man will, der Reizung eines lebendigen Teiles kann also je nach den Umständen ein bloß funktioneller Vorgang sein, oder es kann eine mehr oder weniger starke Ernährung des Teils eingeleitet werden, ohne daß notwendig die Funktion gleichzeitig erregt wird, oder es kann endlich ein Bildungsvorgang einsetzen, welcher mehr oder weniger viele neue Elemente schafft.“

Virchow hat hier eine außerordentlich wichtige Frage zum ersten Male berührt, die eben erst in neuester Zeit anfängt in ihrer Tragweite erkannt zu werden und tiefergehende Berücksichtigung zu erfahren. Wir wissen in der Tat heute, daß z. B. die funktionelle Erregung von der zytoplastischen Erregung des Muskels bis zu einem gewissen Grade getrennt werden kann. Bei Beanspruchung des Muskels durch funktionelle Reize spielt sich die Erregung im wesentlichen im Gebiete des „Betriebstoffwechsels“ ab; es werden speziell stickstofffreie Stoffe in erhöhtem Maße umgesetzt, während der „Baustoffwechsel“, der tiefer in den chemischen Umsatz der lebendigen Substanz eingreift, und bis zum Zerfall und Wiederaufbau stickstoffhaltiger Atomgruppen führt, kaum eine Steigerung erfährt. Dennoch wäre es verkehrt, wenn man diese verschiedenen Seiten des Stoffwechsels als voneinander völlig unabhängig betrachten würde. Das ist bei der engen

1) Rudolph Virchow, Die Zellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. 1. Aufl. Berlin 1858. 4. Aufl., 1871.

Korrelation, in der alle Glieder des Gesamtstoffwechsels untereinander stehen, nicht gut denkbar. Allein wenn wir die Frage aufwerfen, in welcher Weise z. B. der funktionelle und zytoplastische Stoffwechsel miteinander verknüpft sind, so haben wir hier ein Problem vor uns, das nicht mehr der Geschichte, sondern der Gegenwart nnd der Zukunft angehört.

Übrigens scheint VIRCHOW bereits empfunden zu haben, daß eine scharfe Scheidung zwischen den verschiedenen Seiten oder Gliedern des Stoffwechselgetriebes in der Zelle nicht besteht, denn er sagt: „Allerdings läßt sich nicht leugnen, daß insbesondere zwischen den nutritiven und den formativen Vorgängen, und ebenso zwischen den funktionellen und den nutritiven Übergänge bestehen, allein in dem eigentlichen Akt unterscheiden sie sich doch ganz wesentlich und die inneren Veränderungen, welche der einzelne erregte Teil erleidet, je nachdem er nnr fungiert, oder sich ernährt, oder der Sitz besonderer Bildungsvorgänge wird, sind erheblich verschieden."

Die Krankheit besteht in einer Beeinflussung dieser physiologischen Vorgänge durch Reize. Dabei komnt in den funktionellen Erkrankungen das Gesetz der spezifischen Energie der lebendigen Substanz ebenso klar zum Ausdruck, wie bei den physiologischen Reizwirkungen. Die pathologische Störung der Funktion beschränkt sich auf das Quantitative. „Nirgends gibt es qualitative Abweichungen. Die Funktion ist da, oder sie ist nicht da; ist sie da, so ist sie entweder verstärkt oder geschwächt. Das gibt die drei Grundformen der Störung: Mangel (Defekt), Schwächung und Verstärkung der Funktion. Eine andere Funktion, als die physiologische, wohnt auch unter den größten pathologischen Störungen keinem Elemente des Körpers bei. Der Muskel empfindet nicht, der Nerv bewegt keinen Knochen, der Knorpel denkt nicht." So hat VIRCHOW in der Pathologie das Gesetz wiedergefunden, das sein großer Lehrer, JOHANNES MÜLLER, in der Physiologie zum ersten klaren Ausdruck gebracht hat. Aber dieses Gesetz der spezifischen Energie gilt nicht für die pathologischen Störungen in der nutritiven und formativen Tätigkeit der Zelle. Hier kommen Vorgänge vor, die nicht mehr in einer bloß quantitativen Veränderung des normalen Geschehens bestehen, sondern in einem Auftreten völlig fremder Momente, wie z. B. bei der Amyloidmetamorphose und bei der Genese heteroplastischer Geschwülste. Daher entsteht heute und für die Zuknnft die Frage, wo die Grenzen der Gültigkeit des Gesetzes von der spezifischen Energie der lebendigen Substanz gelegen sind, eine Frage, die mit der anderen vorhin erwähnten Frage nach den Abhängigkeitsbeziehungen zwischen funktionellem und zytoplastischem Stoffwechsel auf das Engste verknüpft ist.

Mit der Zellularpathologie hat VIRCHOW das Fundament gelegt, auf dem sich unsere modernen medizinischen Anschauungen aufgebaut haben und das in seinen Elementen für immer die Basis alles künftigen medizinischen Denkens bleiben wird. Einzelne Kritiker, die in hastiger Überstürzung und in dem Bedürfnis, der ruhigen Erkenntnis vorauszueilen, die Zusammenhänge zwischen den Dingen nicht sehen, haben zwar im Hinblick auf die Ergebnisse der heutigen Immunitätsforschung und der Serumtherapie gemeint, daß die Zeit der Zellularpathologie

vorüber wäre und daß nun wieder humoralpathologische Anschauungen an ihre Stelle treten müßten. Indessen haben diese hypermodernen Kritiker dabei einerseits vollkommen außer acht gelassen, daß das Leben unseres Körpers sich nur aus dem Leben der gesamten Körperzellen zusammensetzt, denn außer den Zellen des Körpers ist nichts Lebendiges in uns, und andererseits nicht berücksichtigt, daß auch die Bestandteile der Körpersäfte immer nur entweder aus der Lebenstätigkeit der Zellen stammen oder ihre Wirkung nur durch die Beeinflussung der Lebenstätigkeit unserer Zellen, sei es direkt, sei es indirekt, entfalten. An der Tatsache, daß jede Krankheit nur eine Störung der physiologischen Lebensvorgänge in den Körperzellen und ihres harmonischen Zusammenarbeitens vorstellt, kann kein Ergebnis der heutigen Serologie das mindeste ändern. Ja, die neueren Erfahrungen der Serologie und Chemotherapie stehen so wenig im Gegensatz zur Zellularpathologie, daß sie vielmehr nur auf der Basis der letzteren möglich waren und nur auf Grund zellularpathologischer Vorstellungen verständlich werden können.

G. Die Entdeckung der depressiven Reizwirkungen.

Im Vordergrunde hatten bei allen Untersuchungen und Betrachtungen über die Irritabilität bis in die neuere Zeit immer diejenigen Wirkungen äußerer Faktoren auf die lebendige Substanz gestanden, die in einer Erregung, d. h. in einer Steigerung ihrer spezifischen Lebensäußerungen zum Ausdruck kamen. Man wurde aber allmählich immer mehr darauf hingedrängt, daß auch die lähmenden Wirkungen der Reize eine große Rolle im Lebensgetriebe des Organismus spielen. Schon Brown kannte die Erschöpfung durch Reize und der Begriff der „asthenischen" Krankheiten, bei denen die „Erregbarkeit" herabgesetzt war, nahm in seiner Pathologie einen wichtigen Platz ein.

Daß aber auch im normalen Geschehen des Körpers solche Unterdrückungen oder Verminderungen bestehender Lebensäußerungen unter dem Einfluß von Reizimpulsen sich abspielen, wurde erst klar, nachdem die Gebrüder Weber [Ernst Heinrich Weber 1795—1878, Eduard Weber 1806—1871][1]) im Jahre 1846 die hemmende Wirkung der galvanischen Vagusreizung auf das Herz entdeckt hatten. Seitdem sind die nervösen Hemmungsvorgänge vielfach untersucht worden, zunächst von Schiff (1825—1896), Goltz (1834—1901) und anderen, die bereits zu einer Theorie derselben zu kommen suchten. Man kannte damals nur einige wenige Hemmungsvorgänge, wie z. B. die Hemmung des Quakreflexes beim Frosch oder die Hemmung des Umklammerungsreflexes bei der Begattung desselben Tieres durch Hautreize und einige andere Fälle, und betrachtete die nervösen Hemmungsvorgänge als spezielle Einrichtungen, für welche die Hemmung des Herzens durch den Vagus das Paradigma war. Da es ferner dem russischen Physiologen Setschenow (1829—1905) gelang, auch durch direkte Reizung bestimmter Teile des zentralen Nervensystems, speziell des Mittelhirns beim Frosch

1) Eduard Weber, Muskelbewegung. Artikel in Wagners Handwörterbuch der Physiologie, Bd. III. Braunschweig 1846.

Hemmungswirkungen zu erzielen, so nahm man vielfach mit SETSCHENOW an, daß es im Gehirn ebenso spezielle Hemmungscentra gäbe, wie es motorische Gebiete gibt, eine Vorstellung, die sich später als unhaltbar erwiesen hat. Erst in neuester Zeit aber hat man, namentlich, nachdem SHERRINGTON gezeigt hatte, daß bei allen antagonistischen Muskelbewegungen Hemmungen eine Rolle spielen, die weite Verbreitung und die große Bedeutung der Hemmungsvorgänge im Leben des Organismus erkannt und erst kürzlich ist diese wichtige Gruppe von Leistungen des Zentralnervensystems physiologisch weiter aufgeklärt worden.

Neben den hemmenden Reizwirkungen, die durch Vermittlung des Zentralnervensystems im normalen Oganismus sich abspielen, sind dann auch die lähmenden Reizwirkungen näher studiert worden. Der geistvolle CLAUDE BERNARD[1]) (1813—1878) hat zuerst gefunden, daß durch die Einwirkung gewisser Anästhetica, wie Äther, Chloroform usw. in allen lebendigen Substanzen die Erregbarkeit herabgesetzt oder ganz aufgehoben werden kann. Durch eine Reihe ebenso einfacher wie überzeugender Experimente zeigte der französische Forscher, daß diese Stoffe die Reizbarkeit der Mimosenblätter, das Wachstum keimender Pflanzensamen, die Kohlensäurespaltung in den grünen Blattzellen, die Gärungstätigkeit der Hefezellen ebenso aufheben, wie sie die Entwicklung der Eizellen, die Bewegungen des Tierkörpers und die Empfindungen des Menschen zu lähmen imstande sind. So erkannte er, daß alles lebendige Protoplasma nicht bloß Irritabilität besitzt, sondern auch durch bestimmte Stoffe in den Zustand der „Anästhesie" versetzt werden kann, einen Zustand, den er durch eine Veränderung des Protoplasmas bedingt sah, die er als „Semikoagulation" bezeichnete.

H. Die Entdeckung der bewegungsrichtenden Reizwirkungen.

War so neben die augenfälligere Gruppe der Erregungsvorgänge die weniger auffallende Gruppe von Hemmungs- und Lähmungsvorgängen getreten, so wurde im vorigen Jahrhundert die Kenntnis der Reizwirkungen noch durch ein anderes Glied vermehrt, dem man in neuerer Zeit aus verschiedenen Gründen ein besonderes Interesse entgegengebracht hat. Das waren die bewegungsrichtenden Wirkungen der Reize auf zahlreiche bewegliche Organismen. Man erkannte immer mehr und mehr, daß diese eigentümlichen Äußerungen der Erregbarkeit, die mit den geheimnisvollen Anziehungen und Abstoßungen im Gebiete der Elektrizität und des Magnetismus eine so überraschende Ähnlichkeit zu zeigen schienen, eine ganz allgemeine Verbreitung in der Pflanzenwelt wie in der Tierwelt haben, und daß sie für die Existenz der Organismen, für die Nahrungsbesorgung, für die Fortpflanzung, für den Schutz gegen Krankheiten usw. von größter biologischer Wichtigkeit sind. Schon lange war den Botanikern bei den Pflanzen der Geotropismus der Wurzeln und Stengel, der Heliotropismus der Blätter und Blüten und der Thigmotropismus

1) CLAUDE BERNARD, Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux. Paris 1878.

der Ranken bekannt. Aber auch die Phototaxis von freibeweglichen Protisten war mehrfach beobachtet worden, so z. B. von dem bekannten Berliner Infusorienforscher EHRENBERG[1]) (1795—1876). Als dann von ENGELMANN (1843—1910), STRASBURGER (1844—1912), PFEFFER, STAHL und vielen anderen die Tatsachen der Chemotaxis, Thermotaxis, Rheotaxis, Geotaxis, Phototaxis usw. der Bakterien, Schwärmsporen, Rhizopoden, Infusorien usw. entdeckt und genauer studiert wurden, tauchte auch die Frage auf, ob man in diesem merkwürdigen Verhalten der einzelligen Organismen bereits eine Äußerung bewußter Empfindungen, Vorstellungen, Willensakte erblicken solle. Diese Frage fand auf der einen Seite ebenso entschiedene Bejahung, wie auf der anderen Verneinung. Während einzelne Forscher selbst heute noch die Reizreaktionen der einzelligen Organismen als Ausdruck eines bewußten Empfindens, Überlegens und Wollens deuten, faßten andere dieselben als völlig unbewußte Reflexreaktionen der Zellorganoide auf, die bei den Wirbeltieren und bei dem Menschen durch das Rückenmark vermittelt werden.

Für die Entwicklung der Irritabilitätslehre würde diese Divergenz der Meinungen kaum eine Bedeutung gehabt haben, wenn nicht hier, wie in der Frage nach den Beziehungen der geistigen zu den körperlichen Prozessen beim Menschen vielfach mehr oder weniger klar die Ansicht hervorgetreten wäre, daß in die Kette der rein physiologischen Prozesse der Reizreaktion an irgendeiner Stelle ein immaterielles Glied eingeschaltet sei, das den Zusammenhang des mechanischen Geschehens unterbreche und als die eigentliche „Ursache" für die eigentümliche Reaktion zu betrachten sei. Es ist hier nicht der Ort, auf die Frage einzugehen, ob und wieweit eine „Tierpsychologie" ein wissenschaftliches Unternehmen ist. Mag man aber immerhin bei den Tieren in der gleichen Weise wie beim Menschen Bewußtseinsvorgänge irgendwelcher Art als Reizwirkungen annehmen, auf keinen Fall darf man diese als selbständige Glieder von prinzipiell anderer Natur den Ablauf des physiologischen Reaktionsmechanismus durchbrechen lassen und die eigentümlichen Reizreaktionen, die man etwa bei Einzelligen beobachtet, als Wirkungen nicht mechanischer „Ursachen" betrachten. Damit wäre eine Mystik in die Physiologie eingeführt, die dieser Wissenschaft nicht eigentümlich ist. In der Tat haben denn auch die physiologischen Untersuchungen, die seit dem Ende der 80er Jahre in großer Zahl über die „tropischen" Reizreaktionen einzelliger Organismen von VERWORN, LUDLOFF, JENNINGS, WALLENGREN, PÜTTER und anderen ausgeführt worden sind, immer klarer gezeigt, daß dieses seltsame Verhalten der einzelligen Organismen einseitig einwirkenden Reizen gegenüber auf verhältnismäßig einfachen Mechanismen beruht, deren Analyse sich ergibt aus der Intensitätsdifferenz in der erregenden oder lähmenden Wirkung, die der ungleich auf verschiedene Stellen der Körperoberfläche einwirkende Reiz auf die spezifische Tätigkeit der motorischen Elemente des Zellkörpers ausübt. Diese Differenz führt zu bestimmten Achseneinstellungen des freibeweglichen Zellkörpers, in denen sich derselbe zwangsmäßig fort-

1) EHRENBERG, Die Infusionstiere als vollkommene Organismen. Leipzig 1838.

bewegen muß. So ist auch dieses Gebiet scheinbar so geheimnisvoller Anziehungen und Abstoßungen lebendiger Organismen durch Reize auf dem Wege subtilster Analyse seines mystischen Charakters entkleidet worden.

I. SEMONS Lehre von der „Mneme".

Schließlich möchte ich wenigstens kurz eine Anschauung von der Irritabilität der lebendigen Substanz erwähnen, die in neuerer Zeit von SEMON[1]) in Form eines eigenen Systems geäußert und als eine Grundlage für das Verständnis des organischen Geschehens proklamiert worden ist. Anknüpfend an einen vor längerer Zeit von HERING[2]) geäußerten und von HAECKEL[3]) aufgenommenen Gedanken, der in der Vererbung eine Art Gedächtnis der lebendigen Substanz zum Ausdruck kommen sieht, schreibt SEMON der lebendigen Substanz im Gegensatz zur leblosen eine „Mneme" zu. Unter „Mneme" versteht er die Fähigkeit der lebendigen Substanz, durch einen Reiz dauernd in einen veränderten Zustand versetzt zu werden. Insoweit bringt der neueingeführte Ausdruck „Mneme" nur eine alte bekannte Tatsache zum Ausdruck. Die latente Veränderung, die der Reiz dabei hinterläßt, bezeichnet SEMON als „Engramm". Diese „Engramme" können aber später nicht bloß durch die Wiederkehr des ursprünglichen Originalreizes, sondern auch durch andersartige Reize aktiviert werden, so daß der vom Originalreiz einst hervorgerufene Erregungszustand wieder auftritt. Die Reproduktion des primären Erregungszustandes durch irgendeinen späteren Reiz nennt SEMON „Ekphorie". Eine Fülle von neuen Wortbildungen wie „chronogene Engramme", „phasogene Ekphorie", „mnemische Homophonie", „mnemisches Protomer" und zahllose andere sollen eine Reihe von speziellen Tatsachen vor allem aus dem Gebiet der Vererbungsvorgänge charakterisieren. Indessen wird das, was als „Mneme" und „Engramm" bezeichnet wird, nicht weiter analysiert. Auf eine Erörterung, in welcherlei Veränderungen physikalischer oder chemischer Art ein „Engramm" besteht, verzichtet SEMON ausdrücklich. Somit ist durch die neuen SEMONschen Wortbildungen die physiologische Analyse der bekannten Tatsachen, die damit bezeichnet werden, um keinen Schritt weiter gefördert. Mit einer Reihe neuer Ausdrücke täuscht der Urheber der „Mneme-Lehre" offenbar sich selbst, ebenso wie manchem unkritischen Leser eine wirkliche Analyse vor, wo von einer solchen nicht die Rede sein kann, und es ist charakteristisch für den Zustand der Entfremdung, der sich seit einem halben Jahrhundert zwischen der Morphologie und der Physiologie mehr und mehr entwickelt hat, daß manche Morphologen sich von solchen physiologisch völlig wertlosen Phantasien nicht bloß imponieren lassen, sondern hinsichtlich der Analyse der physiologischen Vorgänge selbst auch vollkommen befriedigt fühlen können. Auf

1) SEMON, Die Mneme als erhaltendes Prinzip im Wechsel des organischen Geschehens. Zweite verbesserte Auflage. Leipzig 1908.

2) EWALD HERING, Über das Gedächtnis als eine allgemeine Funktion der organischen Materie. Wien 1876.

3) ERNST HAECKEL, Die Perigenesis der Plastidule oder die Wellenzeugung der Lebensteilchen. Berlin 1876.

physiologischer Seite ist begreiflicherweise dieser Art von Analyse der Lebensäußerungen keine besondere Beachtung geschenkt worden. Welcher Physiologe würde auch die Tatsache, daß ein Muskel auf einen Induktionsschlag oder auf irgendeinen anderen Reiz mit einer Kontraktion antwortet, für genügend analysiert halten durch die Erklärung, daß es sich hier um die „Ekphorie“ eines Erregungszustandes handelt, den einst ein früherer Originalreiz irgendwelcher unbekannten Art einmal hervorrief und von dem die lebendige Substanz des Muskels infolge ihrer „Mneme“ ein dauerndes, latentes „Engramm“ zurückbehalten hat! Hier zeigt sich die ganze Kluft, die zwischen den Anforderungen einer physiologischen Analyse und den nichtssagenden Erklärungen der Mneme-Lehre besteht. Die physiologische Forschung kann eine derartige Weise der Behandlung physiologischer Probleme nur ablehnen.

Damit tritt die Geschichte der Irritabilitätslehre in die augenblickliche Phase ihrer Entwicklung. Die künftige Forschung hat nunmehr die Aufgabe, die Irritabilität, diese allgemeine Eigenschaft der lebendigen Substanz, zu analysieren und schließlich in ihre einfachsten chemischen und physikalischen Komponenten zu zerlegen. Diesem letzten Ziel können wir uns nur ganz allmählich Schritt für Schritt nähern. Mit der Analyse der Irritabilität erforschen wir das Leben. Ich will versuchen, im folgenden zu zeigen, wie weit wir mit unserer heutigen Erkenntnis auf diesem Wege in das große Geheimnis einzudringen vermögen.

II. Der Begriff des Reizes.

Inhalt: A. Die allgemeinen Prinzipien wissenschaftlicher Analyse, p. 16. — 1. Der Begriff der Ursache, p. 17. — 2. Der Begriff der Bedingung, p. 20. — 3. Die Überlegenheit der konditionalen über die kausale Betrachtungsweise, p. 23. — B. Reiz und Lebensbedingung, p. 25. — 1. Der Begriff der Lebensbedingungen. Innere und äußere Lebensbedingungen, p. 26. — 2. Definition des Reizbegriffes, p. 27. — 3. Reiz und Entwicklung, p. 30.

A. Die allgemeinen Prinzipien wissenschaftlicher Analyse.

Die gemeinsame Aufgabe aller wissenschaftlichen Forschung besteht in der Ermittelung und Darstellung von Gesetzmäßigkeiten. Die Voraussetzung einer allgemeinen einheitlichen Gesetzmäßigkeit des Seins und Geschehens in der Welt bildet die unentbehrliche Grundlage aller wissenschaftlichen Arbeit und findet ihre Berechtigung in der Erfahrung. Die Erfahrung hat uns einerseits in einer unendlichen Zahl von einzelnen Beobachtungen die Existenz einer solchen Gesetzmäßigkeit kennen gelehrt und andererseits nicht einen einzigen Fall gezeigt, in dem die Gesetzmäßigkeit durchbrochen wäre. Das berechtigt uns zu der stillschweigenden Voraussetzung bei jeder wissenschaftlichen Arbeit, daß jedem neuen Problem, das wir in Angriff nehmen, ebenfalls die gleiche einheitliche Gesetzmäßigkeit zugrunde liegt. Nur auf dem festen Grund und Boden dieser Voraussetzung hat wissenschaftliche Forscherarbeit überhaupt einen Sinn, und jeder Erfolg ist wieder eine neue Bestätigung für diese Voraussetzung. Darüber herrscht auf allen Gebieten wissenschaftlicher Forschung volle Übereinstimmung.

Nicht so vollkommene Übereinstimmung dagegen besteht in bezug auf die Frage, mit welchen Symbolen menschlichen Denkens und menschlicher Sprache man diese Gesetzmäßigkeit im einzelnen wie im ganzen am besten darstellt, so daß die Darstellung die bestehende Gesetzmäßigkeit nicht nur vollkommen erschöpfend, sondern auch ohne überflüssige Begriffe zum Ausdruck bringt. Nach dem Ausspruch Ernst Machs ist ja unsere wissenschaftliche Erkenntnis nur eine Anpassung unseres Denkens an die Tatsachen. Unsere Sprachsymbole aber sind bekanntlich nur Ausdrucksformen unseres Denkens. Wir werden also als die präziseste Darstellung der bestehenden Gesetzmäßigkeit die-

jenige bezeichnen müssen, deren Symbole den Tatsachen am meisten angepaßt sind. Welche Darstellungsweise ist das?

Es könnte scheinen, als ob eine Erörterung über diese Prinzipienfrage in keinem näheren Zusammenhange mit unserem speziellen Gebiet der Reizphysiologie stände. Aber das wäre ein Irrtum. Sie ist vielmehr eine unerläßliche Vorbedingung nicht bloß für die Darstellung, sondern auch für die Erkenntnis selbst auf diesem Gebiet. Wir würden zu keiner vollen Klarheit der wirklichen Verhältnisse kommen ohne diese prinzipielle Auseinandersetzung.

1. Der Begriff der Ursache.

Diejenige Auffassung von der Gesetzmäßigkeit des Seins und Geschehens, die heute in den weitesten Kreisen als die allein wissenschaftliche gilt, ist die Vorstellung einer „kausalen" Gesetzmäßigkeit, und dementsprechend erscheint die Darstellungsweise der Dinge nach dem Gesetz von „Ursache" und „Wirkung" als die allein exakte. Ich habe bereits an mehrfachen Orten[1]) Gelegenheit genommen, an den Täuschungen und Unklarheiten, die diese Auffassung mit sich bringt, Kritik zu üben, und ich möchte diese Kritik auch hier etwas näher begründen. Sie richtet sich gegen die wissenschaftliche Verwendung des Ursachenbegriffs. Auf Grund unserer obersten erkenntnistheoretischen Prinzipien müssen wir sagen, daß als wissenschaftliche Betrachtungs- und Darstellungsweise der Dinge nur eine solche in Betracht kommen kann, deren Prinzip lediglich der Erfahrung entnommen ist. Stammt der Begriff der „Ursache" aus der Erfahrung?

Wir können mit voller Sicherheit sagen, daß der Ursachenbegriff dem naiven Denken der prähistorischen Zeit entstammt. Seine Wurzeln gehen zurück bis in die Steinzeit, mindestens bis in die neolithische, möglicherweise bis in die paläolithische Kultur. Das lehrt uns die vorsichtige Rekonstruktion der Denkweise dieser prähistorischen Völker auf Grund eines kritischen Vergleichs ihrer Kulturhinterlassenschaft mit dem geistigen Besitz heute noch auf derselben Kulturstufe lebender Stämme. Das Denken dieser primitiven Völker zeigt uns eine ganz außerordentliche Neigung, das Geschehen in der Welt anthropomorphistisch zu deuten. Allen auffallenderen Vorgängen in der umgebenden Natur wird die gleiche Genese untergeschoben, wie den Handlungen und Tätigkeiten des Menschen selbst. Die Naturvorgänge erscheinen dem Menschen auf dieser Stufe phantastisch-religiösen Spekulierens[2]) als Willensakte unsichtbarer Mächte, die genau so denken, fühlen und handeln wie die Menschen, denn sie sind ja nach der Auffassung dieser Kulturstufe ursprünglich hervorgegangen aus den Seelen verstorbener Menschen. Es ist diese anthropomorphistische Auffassung des Geschehens in der umgebenden Welt eine von den vielen Schlußfolge-

1) Max Verworn, Die Erforschung des Lebens. 2. Aufl. Jena 1911, Gustav Fischer. — Die Frage nach den Grenzen der Erkenntnis. Jena 1908, Gustav Fischer. — Allgemeine Physiologie. 5. Aufl. Jena 1909, Gustav Fischer. — Kausale und konditionale Weltanschauung. Jena 1912, Gustav Fischer.

2) Vgl. dazu Max Verworn, Die Entwicklung des menschlichen Geistes. Jena 1912, Gustav Fischer.

rungen, die sich aus der folgenschweren Konzeption einer vom Körper trennbaren, unsichtbaren Seele hergeleitet haben, jener Konzeption, die den wichtigsten Anstoß für den Übergang des menschlichen Denkens aus dem Zeitalter des naiv-praktischen in das Zeitalter des spekulativ-theoretisierenden Geistes in jener weitentlegenen Zeit gegeben hat. In dieser anthropomorphistischen Übertragung des eigenen, bei einer Handlung subjektiv wahrgenommenen Willensimpulses auf die objektiv beobachteten Vorgänge in der umgebenden Welt steckt die Wurzel des Ursachenbegriffs, der seitdem allgemein zur Erklärung des Geschehens in der Welt benutzt wird. Man wird nicht behaupten wollen, daß diese Genese des Ursachenbegriffs ein Produkt reiner Erfahrung vorstelle. Sie ist vielmehr ein Produkt naiver Spekulation, und wenn auch die spätere Entwicklung des menschlichen Denkens ein fortdauerndes Bemühen zeigt, den Begriff der Ursache seines naiven Gewandes zu entkleiden und in seinem Äußeren zu modernisieren, so haften ihm doch innerlich noch heute immer Bestandteile an, die sich nicht mit den strengen Forderungen kritisch-wissenschaftlicher Exaktheit vertragen, wie man sie gerade ganz besonders an einen Begriff stellen muß, dem für die gesamte Forschung eine so grundlegende Bedeutung eingeräumt wird.

Ich will hier zunächst nur kurz bemerken, daß man in dem Ursachenbegriff, allerdings wohl mehr oder weniger unbewußt, ein Stück der alten anthropomorphistischen Mystik in unsere Zeit hinübergeschleppt hat. Das tritt besonders in dem Kraftbegriff hervor, der nichts weiter ist, als eine Form des Ursachenbegriffs. Kraft ist die Ursache einer Bewegung. Man hat hier ursprünglich in anthropomorphistischer Weise die Willenstätigkeit des Menschen, die seine Muskelbewegung führt, auch in die unbelebte Natur verlegt: Die Sonne zieht die Erde an, der Magnet hält das Eisen fest u. s. f. Kurz, man hat einen unbekannten, geheimnisvollen Faktor hineingedeutet, wo man sich wie KIRCHHOFF[1]) zuerst für die Mechanik gefordert hat, mit einer einfachen Beschreibung der Tatsachen begnügen sollte. Die neuere Naturwissenschaft hat denn auch den Begriff der Kraft als Erklärungsprinzip mehr und mehr fallen lassen, aber trotzdem ist er auch heute noch nicht vollständig beseitigt. Was für den Begriff der Kraft gilt, hat für den Begriff der Ursache die gleiche Geltung.

Aber viel wichtiger scheint mir ein anderes Moment bei der Verwendung des Ursachenbegriffs zu sein. Es entspricht der Genese des Ursachenbegriffs, daß man für das Zustandekommen eines Vorganges eine einzige Ursache verantwortlich zu machen pflegt. Man sucht allgemein einen Vorgang zu erklären, indem man „die" Ursache desselben aufsucht. Hat man seine Ursache gefunden, so hält man den Vorgang für vollständig erklärt. Diese Auffassung findet sich nicht bloß allgemein verbreitet in der Praxis des täglichen Lebens, sondern häufig genug selbst noch in der Naturwissenschaft, besonders in der Biologie, obwohl gerade hier die Erkenntnis vorhanden sein sollte, daß die Ver-

1) GUSTAV KIRCHHOFF, Vorlesungen über mathematische Physik, Mechanik. Leipzig 1876.

hältnisse wesentlich komplizierter liegen. Das Suchen nach „der Ursache der Entwicklung", nach „der Ursache der Vererbung", nach „der Ursache des Todes", nach „der Ursache der Atembewegungen", nach „der Ursache des Herzschlages", nach „der Ursache des Schlafes", nach „der Ursache der Krankheiten" u. s. f. war lange Zeit und ist vielfach noch heute charakteristisch für das Niveau der philosophischen Kritik in der biologischen Forschung. Gleichsam als ob ein so komplexer Vorgang, wie die Entwicklung oder der Tod oder die Krankheit durch einen einzigen Faktor allein schon bestimmt wäre!

In Wirklichkeit hat man für die Analyse eines Vorganges nur sehr wenig gewonnen, wenn man seine „Ursache" gefunden hat, und man hat noch dazu den falschen Eindruck erweckt, als ob der Vorgang durch die Auffindung dieses einen Faktors nun schon fertig erklärt wäre. Es ist wahr, man hat in der heutigen Naturforschung wohl mehr oder weniger erkannt, daß kein Vorgang in der Welt von einem einzigen Faktor abhängig ist und man hat dieser Erkenntnis in gewissem Grade Rechnung zu tragen gesucht. Man pflegt sich jetzt gewöhnlich das Verhältnis so zu denken, daß ein jeder Vorgang oder Zustand in erster Linie herbeigeführt wird durch seine Ursache, daß aber zu seinem Zustandekommen auch noch erforderlich ist eine Reihe von Bedingungen. Aber eine solche Auffassung, die für das Zustandekommen eines jeden Vorganges oder Zustandes zwei verschiedene und nebeneinander vorhandene Faktoren als notwendig annimmt, die Ursache und die Bedingungen, führt für eine exakte Analyse nur neue Schwierigkeiten ein, denn es entsteht nun die Frage: welches ist die Ursache und welches sind die Bedingungen?

Man findet sehr bald, daß diese Frage gar keine strenge Entscheidung zuläßt, weil sich beide Begriffe nicht scharf voneinander abgrenzen lassen. Ich habe diese Schwierigkeit zum ersten Male besonders intensiv empfunden in einer lebhaften Diskussion, die ich vor etwa 20 Jahren mit einem Freunde und Kollegen hatte, und die mir stets im Gedächtnis geblieben ist. Ich hatte damals die Abhängigkeit der Pseudopodienbildung amöboider Zellen vom Sauerstoff des Mediums beobachtet und gefunden, daß die Expansionsphase der Protoplasmabewegung, d. h. die Ausstreckung von Pseudopodien, das zentrifugale Vorfließen des Protoplasmas in das umgebende Medium und damit die Oberflächenvergrößerung des Zellkörpers nur zustande kommt, wenn sich Sauerstoff im umgebenden Medium befindet und stets ausbleibt, wenn der Sauerstoff fehlt. So glaubte ich, damals noch vollkommen in den Symbolen der kausalen Betrachtungsweise befangen, daß der Sauerstoff die Ursache für die Pseudopodienbildung sei. Da machte mir mein Freund den Einwurf: „Ja, die Tatsache der Abhängigkeit der Pseudopodienbildung vom Sauerstoff ist ja wirklich wohl nicht zu leugnen, aber wer sagt Dir denn, daß der Sauerstoff die Ursache ist, er könnte ja eine bloße Bedingung sein." Dieser Einwand führte zu einer langen Debatte, die aber verlief, ohne, daß wir uns einigen konnten. Wir waren eben nicht im Stande, die Begriffe Ursache und Bedingung scharf voneinander abzugrenzen, und kamen doch damals noch nicht auf die Idee, uns von dem durch unsere Erziehung fest eingepfanzten Ursachenbegriff zu emanzipieren.

2. Der Begriff der Bedingung.

Man überzeugt sich sehr bald, daß man in die größte Verlegenheit gerät, wenn man versucht, den Begriff der Ursache gegenüber dem Begriff der Bedingung durch eine scharfe Definition zu charakterisieren. Eine Bedingung ist ein Faktor, von dem ein Zustand oder Vorgang abhängig ist in seinem Bestehen oder Zustandekommen. Zum Begriff der Bedingung gehört demgemäß außer dem Moment der Relation das Moment der Notwendigkeit. Jede Bedingung ist notwendig zum Bestehen oder Zustandekommen des Zustandes oder Vorganges. Ohne die betreffende Bedingung ist der Zustand oder Vorgang nicht vorhanden. Das gleiche müßte für den Begriff der Ursache gefordert werden. Ohne seine Ursache besteht kein Zustand oder entsteht kein Vorgang. Die Ursache hat also ebenfalls den spezifischen Charakter einer Bedingung, sie ist selbst eine Bedingung. Hat sie aber vielleicht noch irgendeine spezifische Eigentümlichkeit gegenüber den anderen Bedingungen, die ihr eine besondere dominierende Stellung einräumen könnte? Die Erfahrung zeigt uns, daß kein Ding, d. h. kein Zustand oder Vorgang in der Welt von einem einzigen Faktor allein abhängig ist. Immer sind es zahlreiche Faktoren, welche den Zustand oder Vorgang bedingen. Könnte man unter diesen Bedingungen nicht etwa Unterscheidungen treffen, welche die Hervorhebung einer bestimmten Bedingung als besonders wichtig rechtfertigen?

Es muß hier zunächst von vornherein berücksichtigt werden, daß die effektive Wichtigkeit einer Bedingung kein Begriff ist, der einer Steigerung oder Abschwächung fähig wäre, aus dem einfachen Grunde, weil das Moment der Notwendigkeit, das den wesentlichen Bestandteil des Bedingungsbegriffs bildet, nicht abstufbar ist. Mehr als notwendig kann ein Faktor nicht sein für das Bestehen eines Zustandes oder den Ablauf eines Vorganges. Wenn er aber weniger als notwendig ist, dann ist er überhaupt nicht notwendig und der Zustand oder Vorgang existiert auch ohne ihn, d. h. der Faktor ist keine Bedingung für ihn. Mit anderen Worten: alle Bedingungen eines Zustandes oder Vorganges sind für sein Zustandekommen gleichwertig, insofern als sie sämtlich notwendig sind.

Sucht man diesen zunächst durch rein logische Deduktion gewonnenen Satz von der effektiven Äquivalenz der Bedingungen an der Hand konkreter Beispiele zu prüfen, eine Kontrolle, die man ja im Hinblick auf die experimentelle Natur unseres wissenschaftlichen Denkens selbst bei der einfachsten Schlußfolgerung nicht außer acht lassen soll, so könnte es scheinen, als ob sich doch ein Einwand gegen seine allgemeine Gültigkeit erheben ließe. Man könnte nämlich auf Grund mancher Beispiele zu der Vorstellung gelangen, daß es Bedingungen gäbe, die als solche nicht durchaus notwendig für einen Zustand oder Vorgang sind, sondern die ersetzt werden können durch andere Faktoren.

Ein Beispiel mag diesen Einwand verständlich machen. Ich gieße auf gepulvertes Natriumkarbonat verdünnte Salzsäure und es wird Kohlensäure frei. Der Zusatz von Salzsäure ist hier eine Bedingung für das Freiwerden der Kohlensäure. Ohne die Zufügung

der Salzsäure vollzieht sich der Prozeß nicht. Trotzdem kann ich die Salzsäure ersetzen durch verdünnte Schwefelsäure. Hier scheint also eine Bedingung ersetzbar zu sein durch eine andere. Allein man darf sich doch nicht täuschen lassen. Bei genauerer Betrachtung zeigt sich bald, daß man den Vorgang nicht tief genug analysiert hat, wenn man die Zufügung der Salzsäure als eine Bedingung für das Freiwerden der Kohlensäure ansieht. Nicht die Anwesenheit der Salzsäure oder der Schwefelsäure als solche ist eine Bedingung für den Vorgang, sondern nur die Lostrennung der Natriumatome aus ihrer Verbindung mit dem Sauerstoff im Molekül des Karbonats. Diese Leistung kann als Partialglied in sehr verschiedenartigen Komplexen von Vorgängen auftreten, aber die übrigen Glieder dieser komplexen Vorgänge sind dabei keine Bedingungen für den speziellen Prozeß des Freiwerdens der Kohlensäure. Oder um ein anderes Beispiel aus demjenigen Gebiete anzuführen, das uns hier speziell beschäftigen soll: Ich lasse auf den Nerven eines Nervmuskelpräparates vom Frosch einen elektrischen Induktionsschlag einwirken. Der Muskel zuckt. Der elektrische Reiz erscheint als die Bedingung für die Muskelzuckung. Allein ich kann den Induktionsschlag durch einen mechanischen Reiz ersetzen, indem ich den Nerven plötzlich quetsche. Der Muskel zuckt auch. Die Analyse zeigt mir wieder, daß nicht der Induktionsschlag als solcher die Bedingung für die Muskelzuckung war, sondern die Erregung des Nerven, die er auslöste und die als spezifischer Impuls zum Muskel hingeleitet wird. Diese Nervenerregung aber kann durch ganz verschiedenartige Vorgänge ausgelöst werden, nämlich durch alle Vorgänge, welche die gemeinsame Bedingung enthalten, daß sie gewisse Zerfallsprozesse in der lebendigen Nervensubstanz plötzlich steigern. Ja, die weitere Analyse des ganzen Prozesses zeigt mir sogar, daß auch der Nervenimpuls als solcher noch keine Bedingung für die Zuckung des Muskels ist, sondern daß er selbst erst die Bedingung für die Muskelzuckung schafft, indem er bestimmte chemische Prozesse, die sich in der lebendigen Substanz des ruhenden Muskels abspielen, plötzlich stark steigert. Der Nervenimpuls kann daher ebenfalls noch durch andere Vorgänge ersetzt werden, wenn sie nur die Bedingung für eine Steigerung des Zerfalls der Muskelsubstanz als Teilglied enthalten, wie das bei direkter Reizung des kurarisierten Muskels der Fall ist, wo der Einfluß nervöser Impulse vollständig ausgeschaltet ist. Und eine weitere Analyse des Vorganges würde uns wiederum tiefer führen in der Differenzierung der einzelnen Partialvorgänge und der Herausschälung der speziellen Bedingungen, von denen ein jedes Glied der Kette abhängig ist.

Was uns solche Analysen zeigen, ist folgendes. Jedes Ding, jeder Zustand oder Vorgang ist ein Komplex von zahlreichen Gliedern, von denen das eine immer das andere bedingt, aber so, daß die einzelnen bedingenden Glieder selbst wieder in anderen Komplexen als Bestandteile enthalten und von anderen Faktoren bedingt sind, die an sich als solche zum Zustandekommen oder Bestehen des speziellen Gliedes nicht unmittelbar notwendig, und daher vertretbar sind. So ergibt sich bei genauerem Zusehen ein kontinuierlicher Zusammenhang aller Dinge in der Welt. Mittelbar ist jedes Ding in der Welt von jedem

anderen abhängig, wenn auch oft in so weiter Ferne, daß wir die Zusammenhänge nicht im einzelnen verfolgen können. Absolute Dinge, die vollkommen losgelöst und unabhängig von anderen wären, existieren nicht in der Welt. Diese waren eine falsche Fiktion einer früheren Phase philosophischen Denkens. Wenn wir einzelne Komplexe für sich betrachten und untersuchen, so dürfen wir nicht vergessen, daß wir sie uns dabei nur aus dem großen unendlichen Zusammenhange herausgeschnitten denken, daß sie aber in Wirklichkeit nicht losgelöst sind. Allein der Begriff der Bedingung hat nur einen Sinn, wenn wir damit die unmittelbare Abhängigkeit eines bestimmten Gliedes von einem anderen bezeichnen. Wollten wir damit die mittelbaren, die indirekten durch zahllose Zwischenglieder vermittelten Abhängigkeitsverhältnisse als Bedingungen ansprechen, dann würden wir dadurch den Begriff der Bedingung unbrauchbar machen, denn wenn jedes Ding in der Welt die Bedingung für jedes andere wäre, würde der Begriff das Moment der Relation auf einen speziellen Zustand oder Vorgang einbüßen. Soll der Begriff der Bedingung aber das Moment der spezifischen Relation auf einen bestimmten Zustand oder Vorgang behalten, so können wir nur dasjenige Glied eines Komplexes als Bedingung für den Zustand oder Vorgang bezeichnen, von dem dieser unmittelbar abhängig ist. Wenn wir also auf eine Bedingung für einen Vorgang oder Zustand stoßen, die sich scheinbar durch einen anderen Faktor ersetzen läßt, so haben wir unsere Analyse eben noch nicht tief genug durchgeführt und finden bei tiefergehender Zergliederung, daß die eigentliche Bedingung des Vorgangs nur als gemeinsames Glied in den beiden Faktoren, die sich gegenseitig vertreten können, enthalten ist. Die Aufgabe aller wissenschaftlichen Forschung ist es, diese Abhängigkeitsverhältnisse, diese Zusammenhänge und Aufeinanderfolgen der Zustände und Vorgänge immer tiefer und tiefer in ihre einzelnen Glieder zu zerlegen, um so die Gesetzmäßigkeit des Seins und Geschehens in der Welt immer eingehender zu erkennen.

Dieser analytische Prozeß schreitet freilich nur sehr allmählich vorwärts und wir müssen uns besonders bei den komplizierten biologischen Vorgängen vielfach damit begnügen, vorläufig ganze Komplexe von Gliedern als bedingt und ganze Komplexe als Bedingungen des Ganzen hinzunehmen, ohne daß wir gleich in der Lage wären, die speziell jeden einzelnen Partialvorgang bedingenden Glieder des Komplexes namhaft zu machen. Erst Schritt für Schritt gelingt es uns, aus solchen Komplexen die notwendigen von den akzessorischen Gliedern zu differenzieren. Indessen an dieser Stelle handelt es sich zunächst nur um eine rein theoretische Prinzipienfrage und da müssen wir sagen: wenn wir daran festhalten, daß der Begriff der Bedingung das Moment der Notwendigkeit und einer Relation auf ein spezielles Objekt als integrierende Bestandteile enthält, dann gibt es keine vertretbaren Bedingungen. Dann hat jede Bedingung eines Zustandes oder Vorganges die gleiche Wertigkeit. Dann existiert keine innere Berechtigung, eine einzelne Bedingung als besonders wichtig hervorzuheben und als Ursache den anderen gegenüberzustellen. Hebt man dennoch eine einzelne als Ursache heraus, so kann das also nur einen äußerlichen Grund haben.

3. Die Überlegenheit der konditionalen über die kausale Betrachtungsweise.

Ein Blick auf die praktische Verwendung des Ursachenbegriffs bestätigt seinen durchaus oberflächlichen und äußerlichen Charakter. Die Fälle, in denen man ohne Zaudern und Zweifel immer sofort die Ursache klar zu erkennen und namhaft zu machen pflegt, sind diejenigen, in denen zu einem schon bestehenden System von Bedingungen noch ein neuer Faktor hinzutritt, der einen sinnfälligen Vorgang auslöst. Bei solchen Auslösungsvorgängen gilt die zuletzt hinzutretende, auslösende Bedingung als „Ursache". Ein Stoß wirkt auf einen explosiblen Körper ein, der Körper explodiert, der Stoß gilt als Ursache der Explosion. Ein elektrischer Induktionsschlag wirkt auf den Muskel ein, der Muskel zuckt, der Induktionsschlag gilt als Ursache der Muskelzuckung. Indessen ist es ein Moment, das nur die oberflächlichste Betrachtungsweise des naiven Menschen befriedigen kann, wenn man lediglich der zuletzt hinzutretenden Bedingung eine besondere Bedeutung für das Zustandekommen und die Aufklärung des Vorgangs beimißt. In einer wissenschaftlichen Betrachtungsweise sollte ein solches Moment keine Rolle spielen, denn bei jeder tieferen Betrachtung muß es von vornherein klar sein, daß die vorher schon vorhandenen Bedingungen einen ebenso großen Wert haben für den Ablauf des Vorgangs und für seine Aufklärung, wie der zuletzt hinzutretende Faktor. Wenn nicht vorher schon die anderen Bedingungen zusammengetreten wären, wenn nicht ganz bestimmte Atome in dem Molekül der explosiblen Verbindung auf Grund früherer Prozesse eine ganz bestimmte labile Lagerung angenommen hätten, wenn nicht in der Entwicklungsgeschichte des Muskels in seinem Wachstum und in seinem Stoffwechsel sich vorher ganz bestimmte chemische Verbindungen gebildet und ganz bestimmte chemische Prozesse abgespielt hätten, würde der Stoß, würde der Induktionsschlag gar nicht die charakteristische Wirkung hervorrufen, und wenn ich nicht diese vorhergehenden Prozesse und die durch sie hervorgebrachten Bedingungen im System des explosiblen Stoffes oder des Muskels analysiere, sondern lediglich die zuletzt hinzutretende Bedingung kenne, dann weiß ich von dem Vorgang selbst so gut wie gar nichts und habe so gut wie gar nichts erklärt.

Das zeitliche Moment des Zusammentretens der einzelnen Bedingungen berechtigt in keiner Weise dazu, einem einzelnen Faktor eine dominierende Stellung einzuräumen, sind doch die einzelnen Bedingungen zu sehr verschiedenen Zeiten zusammengetreten. Aber noch mehr. In vielen Fällen handelt es sich überhaupt gar nicht um das Hinzutreten eines Vorgangs zu einem stabilen Zustande eines Systems, sondern um die gleichzeitige Interferenz zweier oder mehrerer Vorgänge. Mehrere Bedingungen können gleichzeitig zusammentreffen. Auch kann die Reihenfolge des Zusammentretens umgekehrt werden. Welches ist dann die Ursache? Hat der Vorgang dann mehrere Ursachen oder hat er keine Ursache? Hier tritt besonders deutlich hervor, zu welchen absurden Konsequenzen es führt, wenn man lediglich das zeitliche Moment für die Begründung des Ursachenbegriffs verwenden will. Ein Beispiel mag wieder alle diese Verhältnisse veranschaulichen.

Ich greife zurück auf den Fall der Austreibung von Kohlensäure aus dem Natriumkarbonat. Ich tue wasserfreies Natriumkarbonat in ein Becherglas und gieße Salzsäure darauf. Die Kohlensäure braust auf. Hier wäre die Zufügung der Salzsäure die „Ursache" für die Gasentbindung. Ein anderes Mal tue ich Salzsäure in ein Becherglas und schütte Natriumkarbonat hinein. Es entsteht derselbe Vorgang, aber jetzt wäre das Zusetzen von kohlensaurem Natron die „Ursache" für die Gasentwicklung. Ein drittes Mal schütte ich beides gleichzeitig zusammen in ein Becherglas. Wieder derselbe Prozeß. Welches ist jetzt die „Ursache"? Hat der Vorgang jetzt zwei oder hat er gar keine „Ursache"? Schließlich schütte ich wasserfreies Natriumkarbonat und Salzsäure in ätherischer Lösung zusammen. Die Gasentwicklung bleibt aus, und doch sind jetzt beide „Ursachen" für die Gasentwicklung vorhanden, das Natriumkarbonat und die Salzsäure! Erst wenn ich nunmehr zu dem Gemisch Wasser gieße, tritt die Kohlensäureentbindung auf. Hier wäre also das Wasser die „Ursache" davon. So würde für einen und denselben Prozeß der Reihe nach jede Bedingung die „Ursache" sein und unter Umständen hätte derselbe Prozeß mehrere, unter Umständen gar keine „Ursache". Es bedarf wohl keines Wortes mehr über den Wert des Ursachenbegriffs für die wissenschaftliche Aufklärung eines Zustandes oder Vorganges.

Suchen wir nicht alte, unbrauchbar gewordene Symbole, die einer primitiven Entwicklungsphase des menschlichen Denkens entstammen, in die exakte Wissenschaft hinüberzuretten, so kann es keinen Augenblick mehr zweifelhaft sein, daß eine streng wissenschaftliche Analyse, auf welchem Gebiete menschlicher Forschung sie auch ausgeführt werden mag, nur darin bestehen kann, für den zu untersuchenden Zustand oder Vorgang sämtliche Bedingungen zu ermitteln. Ist das geschehen, so ist die Arbeit der exakten Forschung getan. Ein weiteres Problem existiert dann nicht mehr für sie. Eine Verwendnng überflüssiger Begriffe oder Symbole für die Darstellung der Dinge würde aber dem obersten Grundsatz widersprechen, den schon KIRCHHOFF aufgestellt hat, als er die Aufgabe der Mechanik dahin formulierte, die in der Natur ablaufenden Bewegungsvorgänge vollkommen und auf die einfachste Weise zu beschreiben.

Man könnte indessen auf den ersten Blick versucht sein, der konditionalen Betrachtungs- und Darstellungsweise einen Mangel vorzuwerfen. Man könnte denken, der Konditionismus sei eine rein formale Betrachtungsweise nnd berücksichtige lediglich die Abhängigkeitsbeziehungen der Dinge untereinander, aber nicht die Eigenschaften, die Natur der Dinge selbst. Indessen bei genauerem Zusehen wird man finden, daß dieser Vorwurf nicht zutrifft. Was ist denn eine Bedingung? Eine Bedingung ist selbst ein Ding von ganz bestimmten Eigenschaften. Die Eigenschaften eines jeden Dinges sind aber wiederum bestimmt durch den spezifischen Komplex von Bedingnngen, der das Ding charakterisiert. Die Bedingungen, durch die ein Ding, d. h. ein Zustand oder Vorgang bestimmt ist, sind identisch mit dem Wesen und der Natur desselben, mit anderen Worten: sie sind das Ding selbst! Rein formale Beziehungen ohne Inhalt wären überhaupt eine absurde Fiktion, die der Wirklichkeit nicht entspräche und die selbst die Mathe-

matik genau betrachtet nicht kennt, denn wir kennen ebensowenig Begriffe ohne konkreten Inhalt, wie wir in der Natur Formen ohne Dinge finden. Mit der Summe seiner Bedingungen ist untrennbar in jedem einzelnen Fall auch das Wesen des Dinges selbst gegeben. Ein jedes Ding ist gleich der Summe seiner sämtlichen Bedingungen, und auf Grund der einheitlichen Gesetzmäßigkeit ist es eindeutig durch seine Bedingungen bestimmt. Die Aufgabe aller wissenschaftlichen Forschung besteht lediglich in der Ermittelung dieser konditionalen Abhängigkeitsverhältnisse.

Ein Zustand oder Vorgang ist eindeutig bestimmt durch die Gesamtheit seiner Bedingungen. Ein Zustand oder Vorgang ist identisch mit der Gesamtheit seiner Bedingungen. Daraus ergibt sich, daß gleiche Zustände oder Vorgänge stets Ausdruck gleicher Bedingungen sind und daß überall, wo ungleiche Bedingungen vorhanden sind, auch ungleiche Vorgänge oder Zustände existieren, und ferner, daß ein Zustand oder Vorgang wissenschaftlich vollkommen erforscht ist, wenn die Gesamtheit seiner Bedingungen festgestellt ist. Diese Hauptsätze des Konditionismus sollten über der Eingangspforte zu jeder wissenschaftlichen Untersuchung stehen.

Daß es nicht die geringsten Schwierigkeiten macht, die wissenschaftlichen Erfahrungen streng nach diesen Prinzipien des erkenntnistheoretischen Konditionismus darzustellen und daß man den Ursachenbegriff vollständig in einer wissenschaftlichen Darstellung entbehren kann, habe ich an einem konkreten Beispiel gezeigt, nämlich an der V. Auflage meiner „Allgemeinen Physiologie“. In dem ganzen Buche kommt der Begriff der Ursache nur an der Stelle vor, wo sein erkenntnistheoretischer Wert kritisiert wird, sonst nirgends, und doch wird niemand diesen Begriff vermissen; ja wer nicht besonders darauf hingewiesen wird, dürfte sicherlich nicht einmal sein Fehlen bemerken.

B. Reiz und Lebensbedingung.

Die Prinzipien einer exakten konditionellen Betrachtungsweise müssen uns auch bei der Analyse der Reizvorgänge leiten. Der Vorgang der Reizung verführt ja ganz besonders leicht zur Verwendung des alten Ursachenbegriffs, denn er gehört zu jener Gruppe von Vorgängen, die an einem bestehenden System ausgelöst werden durch einen neu hinzutretenden Faktor. Ein elektrischer Reiz trifft den Muskel. Der Muskel zuckt. Der Reiz gilt als Ursache der Zuckung. Aber was habe ich erklärt, wenn ich in dem Reiz die Ursache der Zuckung nachgewiesen habe? Die Geschichte der Physiologie zeigt, daß die Entwicklung in praxi längst über das Stadium dieser genügsamen Erklärung hinausgegangen ist. Der Vorgang wäre für uns heute erst dann vollständig erforscht, wenn wir seine sämtlichen Bedingungen kennten und die gesetzmäßige Abhängigkeit der einzelnen Partialglieder des ganzen komplexen Vorgangs voneinander ermittelt hätten. Dazu ist aber das wesentlichste, daß wir die Bedingungen erforschen, die vorher schon in dem gesamten System bestehen, ehe der Reiz auf dasselbe einwirkt.

1. Begriff der Lebensbedingungen. Innere und äußere Lebensbedingungen.

Was wir mit einem kurzen Worte „Leben" nennen, ist ein ungeheuer verwickelter Vorgang. Wenn wir ihn zerlegen, zeigt er sich zusammengesetzt aus einer ganz unabsehbaren Zahl von einzelnen Teilprozessen, von denen einer den anderen bedingt. Diese Partialprozesse sind die Lebensbedingungen. Der Lebensvorgang spielt sich ab und muß sich abspielen, wo und wann auch immer die ganze Summe von Lebensbedingungen realisiert ist. Er ist identisch mit dieser Summe sämtlicher Lebensbedingungen. Fehlt nur eine Bedingung, so ist kein Leben vorhanden. Es ist daher zweckmäßig, daß wir den Ausdruck „Leben" nur für die ganze Summe der Lebensbedingungen reservieren, und wenn wir, altem Gebrauche folgend, die einzelnen Partialprozesse als „Lebensvorgänge" in der Mehrzahl bezeichnen, so müssen wir uns dabei doch bewußt bleiben, daß nicht jeder für sich in Wirklichkeit Leben ist. „Lebendig" ist nur der ganze Komplex, nicht ein einzelnes Glied desselben. „Lebendige Substanz" ist nur das ganze System, nicht ein Teil desselben, nicht ein Stück Protoplasma, nicht der Zellkern, nicht eine bestimmte Eiweißverbindung der Zelle.

Eine Eigenschaft dieses Systems erfordert aber an dieser Stelle noch unsere Berücksichtigung. Es ist eine Eigenschaft jedes Systems in der Welt, nämlich die Tatsache, daß ein System nicht abgegrenzt ist gegen die Umgebung. Es ist eine Täuschung, die auf der elektiven Tätigkeit unserer Sinnesorgane beruht, wenn wir uns die Körper abgegrenzt und von der Umgebung isoliert vorstellen. Diese Täuschung fällt weg, sobald wir tiefer analysieren und unsere Sinnesorgane, die immer nur bestimmte Bestandteile aus den Zusammenhängen herausgreifen, durch künstliche Untersuchungsmittel unterstützen. Dann zeigt uns die Erfahrung, daß nirgends ein isoliertes System existiert, sondern überall nur Zusammenhänge, die immer weiter und weiter reichen in die Unendlichkeit der Welt hinein. So ist auch ein Organismus kein abgegrenztes System, und so ist auch der Lebensprozeß nicht scharf von den Vorgängen im Medium zu trennen. Wir können keinen Schnitt machen in den Lebensbedingungen, von dem wir sagen könnten: rechts davon haben wir Faktoren, die zur Erhaltung des Lebens notwendig sind, links nicht mehr. Die konditionale Verkettung der einzelnen Prozesse geht durch die ganze Welt hindurch, und von überall aus dem Medium her reichen solche Reihen von Gliedern, deren eines das andere bedingt, in den Organismus hinein. Es liegt aber im Wesen unserer Sinneswahrnehmungen und der durch sie bedingten menschlichen Erkenntnis, daß wir darauf angewiesen sind, aus dem unendlichen Zusammenhang aller Dinge in der Welt für unsere Betrachtung immer nur Bruchstücke willkürlich herauszugreifen, und so reißen wir auch die lebendigen Systeme der Organismen aus ihrem Bedingtsein von den Faktoren der Umgebung heraus, gleich als ob sie selbständige und unabhängige Komplexe wären. Die gewissenhafte theoretische Analyse verlangt es jedoch, daß wir niemals vergessen, daß in Wirklichkeit eine solche Isolation nicht besteht. Nur in diesem

Bewußtsein können wir für den praktischen Gebrauch innere und äußere Lebensbedingungen unterscheiden. Dann sind die inneren Lebensbedingungen sämtliche Faktoren, die das abgegrenzt gedachte System der lebendigen Substanz selbst zusammensetzen, also die Organe, die Gewebe, die Zellen, das Protoplasma. und der Zellkern. und innerhalb des Protoplasmas und Zellkerns die Anordnung und die Mengenverhältnisse gewisser Stoffe, wie der Eiweißkörper, der Salze, des Wassers und der tausend speziellen Bestandteile mit ihren Wechselbeziehungen und fortwährenden Umsetzungen. Dann sind die äußeren Lebensbedingungen die an der Peripherie aus dem umgebenden Medium in den Organismus hineingreifenden Bedingungen, wie die Nahrungsstoffe, das Wasser, der Sauerstoff, der statische und osmotische Druck, die Temperatur, das Licht usw. Aber alles das hat nur praktischen Wert für die Betrachtung des Organismus als selbständiges System. Theoretisch läßt sich eine scharfe Scheidung zwischen inneren und äußeren Lebensbedingungen ebensowenig treffen, wie zwischen den Lebensbedingungen überhaupt und den weiter außerhalb gelegenen Bedingungen der Umgebung, denn alle diese Bedingungen bilden ein zusammenhängendes weitverzweigtes System von Gliedern, so daß wir an der Peripherie des Systems nicht von einem Gliede sagen können, ob es noch zum Leben gehört oder nicht.

2. Definition des Reizbegriffes.

Unter Berücksichtigung der eben erörterten Verhältnisse können wir den Begriff des Reizes in erster Annäherung folgendermaßen definieren: Reiz ist jede Veränderung in den Lebensbedingungen.

Das wesentlichste in dieser Begriffsbestimmung ist die Relation des Reizbegriffs zum Begriff der Lebensbedingungen. Die Relation bedarf aber noch einer kurzen Erläuterung. Die konditionale Betrachtungsweise bewahrt uns hier wieder vor Täuschungen. Eine solche Täuschung wäre es, wenn man die Begriffe Reiz und Lebensbedingung in einen Gegensatz zueinander bringen wollte, so daß sie sich gegenseitig ausschlössen. Demgegenüber ergibt sich aus der konditionalen Betrachtungsweise, daß Reize ebenfalls nur Bedingungen sind, aber Bedingungen für bestimmte Vorgänge in dem lebendigen System. Wirkt ein Reiz ein, d. h. verändert sich irgend etwas in den Lebensbedingungen, so verändert sich bei dem Abhängigkeitsverhältnis der einzelnen Teile voneinander auch der ganze Komplex des Lebens und es entsteht ein neuer Zustand der lebendigen Substanz. Reize sind daher gleichfalls nur Lebensbedingungen, aber Lebensbedingungen für besondere Lebensäußerungen.

Die Relation auf den gegebenen Zustand bildet ein unentbehrliches Moment in dem Begriff der Lebensbedingungen wie im Begriff des Reizes. Für den neuen Zustand, den der Reiz hervorgebracht hat, ist der Reiz zur Lebensbedingung geworden. Er war nur [Reiz relativ auf den ursprünglichen Zustand, der vorher bestand. Das wesentliche Moment im Reizbegriff ist also das Moment der Änderung

eines vorhandenen Bedingungskomplexes. Ein Beispiel wird dieses Verhältnis anschaulicher machen.

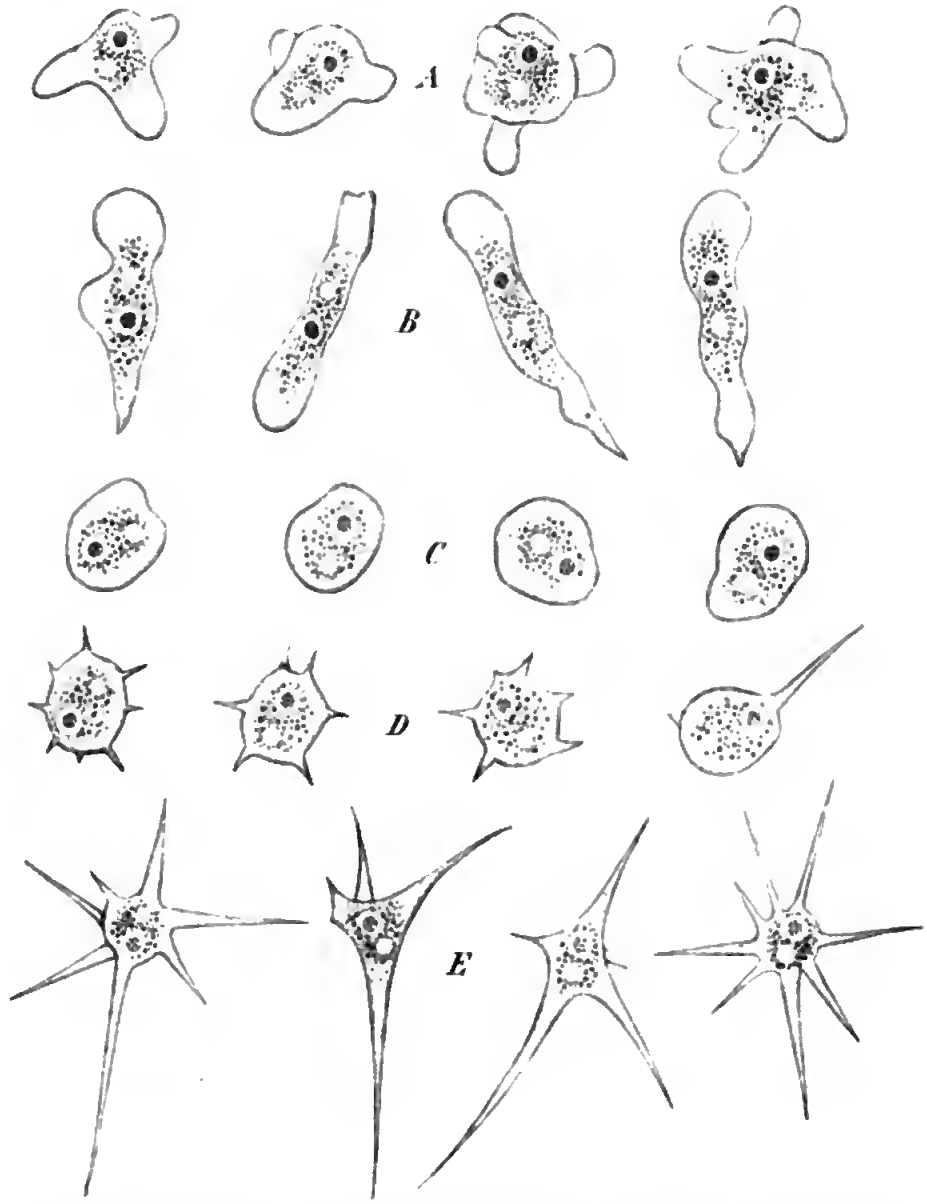


Fig. 1. Amoeba limax unter verschiedenen Bedingungen des umgebenden Mediums. *A* Proteusform nach Übertragung aus der Kultur auf das Uhrschälchen. *B* Limaxform einige Zeit nach der Übertragung. *C*, *D* und *E* aufeinander folgende Formenstadien nach Zufügung äußerst verdünnter Kalilauge. *E* typische Radiosaform.

Züchte ich in einem Heuinfus mit Leitungswasser (ich benutzte Wasser aus der Jenenser Wasserleitung) Amoeba limax, so haben die in ungeheuren Massen auftretenden Amöben im Urschälchen mit Kultur-

wasser betrachtet anfangs die bekannte Form der Amoeba protens mit kurzen, breiten, vorn abgerundeten Pseudopodien (Fig. 1 *A*). Nach einer Zeit der Ruhe aber nehmen sie allmählich die charakteristische langgestreckte Limaxform an (Fig. 1 *B*). In dieser Form kriechen sie dauernd umher. Setze ich aber dem Wasser nur eine äußerst geringe Spur verdünnter Kalilauge zu, so ziehen sich zunächst die Amöben kugelig zusammen (Fig. 1 *C*), um nach einiger Zeit spitze Pseudopodien auszustrecken (Fig. 1 *D*), die sich immer mehr verlängern und ihnen die charakteristische Form der Amoeba radiosa geben (Fig. 1 *E*). In dieser Form verharren sie dauernd[1]). Ich habe sie mehrere Stunden lang so verfolgt. Sie bewegen sich wie Amoeba radiosa, ziehen nur äußerst langsam einmal ein Pseudopodium ein, strecken ein anderes vor und flottieren teilweise frei im Wasser, im Gegensatz zum Limaxzustande, in dem sie immer an der Unterlage haften. Die langen, spitzen, oft fadenförmigen Pseudopodien geben dabei jeder Wasserbewegung nach, indem sie sich biegen, wie Peitschenschnüre. In diesem Beispiel haben die Amöben unter den im Wasser des Heuaufgusses bestehenden Lebensbedingungen Limaxform. Diese Lebensbedingungen erfahren eine Veränderung durch Zufügung der Kalilauge. Wie Ischikawa[2]) wahrscheinlich gemacht hat, der auf meinen Wunsch diese Beobachtungen an Amöben, die in Göttinger Leitungswasser gezüchtet waren, weiter analysiert hat, scheint der Mechanismus der zu sein, daß die Kalilauge die schwach saure Reaktion des Kulturwassers neutralisiert, denn in schwach saurer Reaktion ist die Radiosaform nicht zu erzielen. Ist die Reaktion neutral oder äußerst schwach alkalisch, so bewirken die anwesenden Salze den Übergang aus der Limax- in die Radiosaform. Die Zufügung der Kalilauge wirkt hier also durch eine Kette sehr schwacher Veränderungen in den äußeren Lebensbedingungen, die sie nach sich zieht, als Reiz. Die Folge dieses Reizes ist die Reaktion, die mit der Annahme der Radiosaform endet. Es bildet sich unter der Einwirkung des Reizes ein neuer Zustand der lebendigen Substanz heraus, der durch den Reiz bedingt ist und bestehen bleibt, so lange dieser veränderte Zustand im Medium vorhanden ist. Die Zufügung der Kalilauge ist daher zwar für den Zustand des lebendigen Systems, der in der Limaxform seinen Ausdruck findet, ein Reiz, dagegen für den Zustand des Systems, der in der Radiosaform sich äußert, eine Lebensbedingung. Führe ich die Amöben der Radiosaform wieder in ihr Kulturwasser zurück, so nehmen sie wieder die Proteus- und dann die Limaxform an. Für den Radiosazustand, für den die Anwesenheit der Kalilauge eine Lebensbedingung ist, wirkt die Anziehung derselben als Reiz, der den Übergang des lebendigen Systems in einen anderen Zustand zur Folge hat. Durch Wechseln des Mediums kann ich diese Formveränderungen beliebig oft an den gleichen Individuen sich abspielen lassen. So kann ein und derselbe Faktor als Reiz und als

1) Max Verworn, Die polare Erregung der lebendigen Substanz durch den konstanten Strom. In Pflügers Archiv f. d. ges. Physiologie 1896, Bd. LXV.

2) Hidetsurumaru Ischikawa, Experimentelle Studien über die Formbildung bei Amöben. In Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1912, Bd. XIV.

Lebensbedingung fungieren, je nach dem Zustande des lebendigen Systems, auf das er wirkt. Während auf den einen Zustand das Hinzutreten des betreffenden Faktors als Reiz wirkt, wirkt auf den anderen Zustand, der durch das Vorhandensein dieses Faktors bedingt ist, sein Wegfall als Reiz. Die gleiche Tatsache zeigt uns das bekannte Beispiel der Artemia salina, die, ins Süßwasser gebracht, in den Branchipus stagnalis übergeht und umgekehrt im Seewasser wieder zur Artemia salina wird.

Durch diese Verhältnisse wird es verständlich, daß manche Reize zu gleicher Zeit Lebensbedingungen vorstellen können, ohne die das Leben überhaupt auf die Dauer nicht existieren kann. Im hochdifferenzierten Zellenstaat des Tierkörpers zum Beispiel, wo durch das Zusammenleben der Zellen und Gewebe viele Teile ein Stück ihrer Selbständigkeit eingebüßt haben und wie z. B. die Skelettmuskeln ohne die Impulse seitens des Nervensystems ihren Stoff- und Energieumsatz auf einem sehr niedrigen Niveau sich abspielen lassen, da sind die nervösen Impulse, die momentan als Reize wirken, auf die Dauer unentbehrliche Lebensbedingungen, ohne die der Muskel allmählich der Inaktivitätsatrophie verfällt. Das gleiche gilt für alle anderen Gewebe unseres Körpers. Die funktionellen Reize sind für die dauernde Erhaltung derselben zugleich Lebensbedingungen. Aber indem diese Lebensbedingungen Schwankungen und Unterbrechungen erfahren, bilden sie für den jeweiligen Zustand der lebendigen Substanz, in den eine solche Schwankung fällt, jedesmal einen Reiz.

3. Reiz und Entwicklung.

Reiz ist jede Veränderung in den Lebensbedingungen. Ist diese Definition schon vollkommen? Sind wir wirklich berechtigt, jede Veränderung in den Lebensbedingungen als Reiz zu bezeichnen?

Bei dieser Frage darf ein Punkt nicht unberücksichtigt bleiben, das ist die Tatsache, daß den Lebensvorgang selbst als eins seiner wesentlichsten Merkmale eine fortdauernde Veränderung charakterisiert. Es handelt sich beim Lebensvorgang nicht um einen Stoffwechsel oder Energiewechsel in dem Sinne, daß die gleichen chemischen Prozesse sich dauernd immer und immer wieder in derselben Weise abspielen — eine solche Auffassung ist nur berechtigt für die Betrachtung der lebendigen Substanz innerhalb des Rahmens einer beschränkten Zeit — eine langdauernde Beobachtung zeigt vielmehr, daß jedes lebendige System sich andauernd, so lange es lebt, wenn auch nur ganz allmählich, so doch stetig mehr und mehr verändert, indem sich die einzelnen Partialprozesse des Stoffwechsels quantitativ und qualitativ fortschreitend ändern. Denken wir uns zu verschiedenen Zeiten durch das Geschehen in einem beliebigen lebendigen System einen zeitlichen Querschnitt gelegt, so ist der Zustand, den wir jedesmal finden, auch jedesmal qualitativ ein anderer. Die fortschreitende Veränderung des Systems ist derart, daß jeder Zustand der lebendigen Substanz einen anderen bedingt, der auf ihn folgt u. s. f. Kein Zustand kann dauernd als solcher existieren. Jeder Zustand ist das Produkt seines vorher-

gehenden, wie er selbst wieder den folgenden bedingt. Damit ändern sich auch die Beziehungen des Systems zu den Faktoren des umgebenden Mediums, auch wenn diese äußeren Faktoren selbst keinerlei Änderung erfahren. Was heute noch Lebensbedingung war, braucht es darum morgen nicht mehr zu sein, ohne daß sich in den äußeren Faktoren inzwischen etwas geändert hätte. Statt dessen kann ein anderer Faktor des Mediums zur äußeren Lebensbedingung geworden sein. Diese fortschreitenden Veränderungen sind dauernd vorhanden bis zum Tode des Systems. Sie charakterisieren das Leben. Das ist die Entwicklung. Keine lebendige Substanz ohne Entwicklung. Der Tod ist nur die letzte Phase der Entwicklung. Die einzelnen Partialprozesse des Stoffwechsels verändern sich allmählich dermaßen, daß sie nicht mehr harmonisch ineinander greifen können. Dann erleidet die Kette der ineinander greifenden Prozesse an irgendeiner Stelle eine Unterbrechung. Das System entwickelt sich tot, oder — und dieser Fall ist, wie Weismann besonders betont hat, bei einzelligen Organismen realisiert — es tritt ein Korrekturvorgang ein, der Zellteilungsprozeß, durch den der ursprüngliche Zustand der Zelle wieder hergestellt wird, und die Entwicklung beginnt in der gleichen Weise von neuem.

Sollen wir diese dauernden Veränderungen in den inneren Lebensbedingungen auch als Reize bezeichnen? Der Sprachgebrauch hat hier schon mit nein entschieden, indem er diese Veränderungen als Entwicklung bezeichnet hat. Und der Sprachgebrauch hat im gewissen Sinne recht. Wenn wir uns den Organismus wie irgendeinen Körper für seine spezielle Betrachtung überhaupt vom umgebenden Medium abgegrenzt denken, eine Vorstellung, die zwar, wie schon gesagt, bei genauerer Analyse sich als nicht zutreffend erweist, die aber doch in der Natur der menschlichen Betrachtungsweise begründet und für den praktischen Gebrauch innerhalb gewisser Grenzen unerläßlich ist, dann gehören die inneren Lebensbedingungen dem Organismus, die äußeren dem Medium an und unterscheiden sich insofern, als die äußeren dauernd ohne irgendeine Veränderung in sich selbst, d. h. ohne durch die Entwicklung des lebendigen Systems beeinflußt zu werden, bestehen bleiben können, während die inneren sich bei jedem lebendigen Organismus andauernd und fortschreitend verändern. Mit der Entwicklung des Organismus können sich wohl seine Beziehungen zu den äußeren Faktoren des Mediums ändern, die Faktoren des Mediums selbst aber sind dabei von der Entwicklung des Organismus ausgeschlossen. In diesem Sinne, aber nur in diesem, besteht in der Tat ein Unterschied zwischen den inneren und den äußeren Lebensbedingungen, der uns berechtigt, beide Gruppen voneinander zu trennen. Immerhin müssen wir uns bewußt bleiben, daß diese Trennung keine prinzipielle und keine scharfe sein kann. Es ist lediglich derselbe Grund, der uns veranlaßt, den Organismus für seine Untersuchung als eine selbständiges System aus seiner Umgebung herausgehoben zu denken, welcher uns auch hier dazu führt, in Konsequenz dieser Trennung die Veränderungen in den inneren Lebensbedingungen den Veränderungen in den äußeren gegenüberzustellen, indem wir die ersteren als Entwicklungsvorgänge, die letzteren als Reize bezeichnen. Die Unter-

scheidung hat, wie alle Unterscheidungen und Abgrenzungen in der Natur, nur einen praktischen Arbeitswert.

Wenn wir so den Begriff des Reizes beschränken auf alle Veränderungen in den äußeren Lebensbedingungen eines abgegrenzt gedachten lebendigen Systems, so schließt diese Fassung des Begriffs nicht die Tatsache aus, daß auch innerhalb eines Organismus Reize entstehen und wirken können. Wenn ein nervöser Impuls von der Großhirnrinde durch die Pyramidenbahn zu einem Skelettmuskel entsendet wird, so fungiert dieser Impuls für die Muskelzellen als Reiz. Hier handelt es sich zwar bei der Impulsentladung um eine Veränderung innerhalb des Gesamtorganismus, aber für den Muskel als solchen ist sie eine Veränderung in den äußeren Lebensbedingungen, also ein Reiz. Dasselbe gilt von der einzelnen Zelle. Ändert sich an irgendeiner Stelle eines Infusorienkörpers der Wassergehalt oder der osmotische Druck, so kann dieser Vorgang als Reiz auf andere Teile des Zellkörpers wirken, wie auf die Wand der pulsierenden Vakuolen oder die Wimpern. Wie der Begriff des Reizes die Relation auf einen gegebenen Zustand enthält, so enthält er zugleich auch stets die Relation auf ein gegebenes lebendiges System, auf das er von außen her einwirkt. Immer aber ist der Reiz ein äußerer Faktor in Relation auf das gegebene und abgegrenzt gedachte System.

Was haben nun alle diese theoretischen Erörterungen für einen Wert?

Indem ich den Reizbegriff vom konditionalen Standpunkt aus beleuchtete, wollte ich zeigen, welche Schwierigkeiten der theoretischen Abgrenzung eines fundamentalen Begriffs der Physiologie entgegenstehen, mit dem wir auf Schritt und Tritt praktisch zu arbeiten pflegen. „Natura non facit saltus." Ich wollte zeigen, daß die scharfe Abgrenzung des Reizbegriffs, wie alle künstlichen Einteilungen, die wir in der Natur vornehmen, immer ein willkürliches Moment enthalten muß, da in Wirklichkeit nirgends in der Welt Grenzen, sondern überall nur Zusammenbänge bestehen. Ich wollte zeigen, daß aus diesem Grunde der Begriff des lebendigen Systems, der Begriff des Lebens, der Begriff der Lebensbedingungen keine scharf abgrenzbaren Begriffe sind. Ich wollte zeigen, daß in notwendiger Konsequenz aus dieser Tatsache auch eine scharfe Abgrenzung des Reizbegriffs, der ja nur in Relation auf den Begriff der Lebensbedingungen gefaßt werden kann, theoretisch ebenfalls nicht durchführbar ist. Ich wollte ferner zeigen, daß auch einer Scheidung von inneren und äußeren Lebensbedingungen keine scharfe Grenze zugrunde liegt, und daß daher auch eine strenge theoretische Scheidung des Reizbegriffs vom Begriff der Entwicklungsvorgänge nicht anfrecht erhalten werden kann. Ich wollte zeigen, daß wir aus diesen Gründen von dem Reizbegriff, wie wir ihn fassen, nichts erwarten dürfen, was über seine Leistungsfähigkeit hinausgeht. Aber ich wollte auch schließlich zeigen, daß man in vollem Bewußtsein und unter Berücksichtigung aller dieser Schwierigkeiten dennoch eine Begriffsbestimmung des Reizes herausarbeiten kann, die einen großen praktischen Arbeitswert hat. Diese Definition kann nur heißen: Reiz ist jede Veränderung in den äußeren Lebensbedingungen.

In dieser Definition hat der Reizbegriff seine vollkommenste, d. h. allgemein zutreffende und einfachste Fassung. In dieser Definition kommt auch zugleich die große methodische Bedeutung der Reize für die Erforschung des Lebens zum Ausdruck. Unsere gesammte experimentelle Naturforschung wendet für die Erforschung irgend eines Zustandes oder Vorganges immer und überall dieselbe Methode an: sie studiert den zu untersuchenden Zustand oder Vorgang unter planmäßig abgeänderten Bedingungen. Indem wir die lebendige Substanz reizen, bringen wir sie unter abgeänderte äußere Bedingungen. Eine planmäßige Verwendung des Reizes ist daher das experimentelle Mittel zur Erforschung des Lebens.

III. Die spezielle Charakteristik der Reize.

Inhalt: A. Die Reizqualitäten. p. 34. — B. Änderungen der Lebensbedingungen in positivem und negativem Sinne, p. 35. — C. Die Reizintensität, p. 39. — 1. Der Begriff der Reizschwelle, p. 39. — 2. Maximale, submaximale und supermaximale Reize p. 40. — 3. Das WEBERsche und FECHNERsche Gesetz, p. 41. — 4. Das Alles- oder Nichts-Gesetz. Isobolische und heterobolische Systeme, p. 43. — D. Der zeitliche Verlauf des Reizes, p. 46. — 1. Die Form der Intensitätsänderung, p. 46. — 2. Die Geschwindigkeit der Intensitätsänderung. Absolute und relative Geschwindigkeit, p. 47. — 3. Die Dauer des Reizes nach Erreichung des Höhepunktes der Intensität. FRÖSCHELS Hyperbelgesetz, p. 49. — E. Rhythmische Reizserien, p. 56. — 1. Die Frequenz der Einzelreize und die Dauer der Intervalle, p. 57. — 2. Die NERNST-BARRATTsche Formel p. 57.

Wenn die Reize Veränderungen in den äußeren Lebensbedingungen sind und wenn die Irritabilität der lebendigen Substanz in der Fähigkeit besteht, auf die Reize mit Veränderungen im Ablauf des Lebensvorganges zu antworten, so liegt es im Interesse der experimentellen Erforschung des Lebensvorganges, die Gesetzmäßigkeit in den Beziehungen zwischen der Art der Veränderungen in den äußeren Lebensbedingungen einerseits und der Art der Veränderungen im Ablauf des Lebensvorganges andererseits zu ermitteln, d. h. die Folgen der Reizung am lebendigen Organismus systematisch zu studieren. Zu diesem Zweck ist es notwendig, sich vor allen Dingen unter der fast unendlich großen Zahl von Veränderungen, die in den äußeren Lebensbedingungen eines Organismus auftreten können, zu orientieren und eine Systematik der Reize zu schaffen, welche die verschiedenen elementaren Faktoren, die in der unabsehbaren Mannigfaltigkeit von Reizen wirksam sein können, differenziert und übersichtlich ordnet. Es handelt sich also darum, die verschiedenen Momente herauszuschälen, die in einer Veränderung der äußeren Lebensbedingungen enthalten sein können.

A. Die Reizqualitäten.

Das erste dieser Momente ist die Qualität des Reizes. Die äußeren Lebensbedingungen sind gegeben zunächst in einer Reihe chemischer Faktoren, wie der Zufuhr von Nahrungsstoffen im engeren Sinne, von Wasser und von Sauerstoff, sodann in dem Vorhandensein einer gewissen Temperatur, ferner in der Einwirkung einer gewissen

Lichtintensität, ferner in der Existenz eines bestimmten statischen Druckes und schließlich in dem Bestehen eines gleichmäßigen osmotischen Druckes. Demnach können die Reize ihrer Qualität nach unterschieden werden als chemische, thermische, photische, mechanische und osmotische Reize. Dazu kommen aber noch diejenigen Reize, die im Hinzutreten neuer, fremder Faktoren bestehen, welche den Ablauf der Prozesse im lebendigen System beeinflussen, wie z. B. die Einwirkung fremder chemischer Stoffe, fremder Strahlenarten usw. Der wichtigste Faktor dieser Art, der als Reiz par excellence die größte Bedeutung für die experimentelle Erforschung des Lebens gewonnen hat, ist die Elektrizität. Der elektrische Reiz in seinen mannigfaltigen Formen gestattet eine so feine Dosierung an Intensität und Dauer wie kein anderer, und so ist bekanntlich die elektrische Reizmethode in der Hand des Physiologen zu einem unschätzbaren Forschungsmittel geworden.

In ihrer Gesamtheit können die Reize nach alledem eingeordnet werden in die folgenden Gruppen von Reizqualitäten:

1. Chemische Reize (umfassend alle Änderungen in den chemischen Lebensbedingungen).
2. Thermische Reize (alle Temperaturschwankungen umfassend).
3. Photische Reize (mit Einschluß der unsichtbaren Strahlenarten wie ultravioletten, Röntgen-, Becquerel-Strahlen usw.).
4. Mechanische Reize (umfassend alle Veränderungen des statischen Druckes).
5. Osmotische Reize (alle Veränderungen des osmotischen Druckes umfassend).
6. Elektrische Reize (umfassend Schließung und Unterbrechung aller Formen elektrischer Ströme).

Änderungen derjenigen Faktoren, welche als Lebensbedingungen fungieren, wirken als physiologische Reize im Getriebe des Organismus auf Schritt und Tritt auf jedes lebendige System ein.

B. Änderungen der Lebensbedingungen in positivem und negativem Sinne.

Das erste Moment, das wir bei einer jeden solchen Änderung berücksichtigen müssen, ist ihre Richtung.

Jede Änderung eines auf das lebendige System einwirkenden Faktors kann nach zwei entgegengesetzten Richtungen erfolgen, im positiven oder im negativen Sinne. Die Quantität der Nahrungsstoffe, des Wassers, des Sauerstoffs in der Umgebung des lebendigen Systems kann eine Zunahme oder eine Abnahme erfahren. Die Temperatur kann steigen oder sinken. Die Lichtintensität kann größer oder kleiner werden. Der statische und osmotische Druck kann sich erhöhen oder erniedrigen. Der elektrische Strom, den wir einwirken lassen, kann abgeschwächt oder verstärkt werden. Nach unserer Definition des Reizbegriffs müssen wir sowohl die Änderung im positiven wie im negativen Sinne als Reiz bezeichnen. Es fragt sich aber, ob das berechtigt ist? Soll man z. B. auch die Verminderung oder vollständige Entziehung eines derjenigen Faktoren, die als äußere Lebensbedingungen fungieren, als Reiz betrachten? Soll man auch die

Entziehung von Wasser oder Sauerstoff, soll man auch die Abkühlung oder die Verdunkelung dem Reizbegriff unterordnen?

Man hat in der Tat mehrfach den Versuch gemacht, diese negativen Intensitätsschwankungen der äußeren Faktoren vom Reizbegriff auszuschließen. Man ließ sich dabei von dem etwas unklaren Gedanken leiten, daß nur das als Reiz betrachtet werden könne, was eine Erregung, d. h. eine Steigerung der Vorgänge in der lebendigen Substanz hervorbringe. Eine solche Einengung des Reizbegriffes konnte jedoch nur resultieren aus der einseitigen Berücksichtigung eines allzubeschränkten Kreises von Tatsachen. Überblickt man einen größeren Kreis von Erfahrungen, so zeigt sich, daß diese enge Fassung des Reizbegriffes unhaltbar wird.

Zunächst trifft es nicht zu, daß nur positive Intensitätsschwankungen eines als Lebensbedingung wirkenden Faktors von einer Erregung der bestehenden Lebensprozesse gefolgt sein sollten. Auch negative Intensitätsschwankungen können erregend wirken. Die Entziehung von Wasser z. B. wirkt erregend. Ein Nervmuskelpräparat, dem man Wasser entzieht, indem man es in trockener Luft liegen läßt oder in eine hypertonische Salzlösung bringt, zeigt heftige Erregung, die sich in einer starken Steigerung seiner Erregbarkeit für Reize und im Auftreten fibrillärer Zuckungen des Muskels äußert. Die Öffnung eines konstanten Stromes, der einen Nerven oder Muskel dauernd durchflossen hat, ruft ebenfalls eine momentane Erregung hervor. Ferner kann plötzliche Verdunkelung erregend wirken. Um hierfür ein Beispiel aus der Physiologie der einzelnen Zelle anzuführen, möchte ich an die Beobachtung Engelmanns[1]) bei dem interessanten, von ihm entdeckten Bacterium photometricum erinnern. Bei plötzlicher Verdunkelung des Gesichtsfeldes schießen augenblicklich alle Individuen, die sich im Tropfen befinden, eine Strecke weit vorwärts, meist unter lebhafter Rotation um ihre Körperachse, um dann nach einem Moment des Stillstandes wieder in einer anderen Richtung ruhig vorwärts zu schwimmen. Ein analoges Verhalten zeigen auch andere einzellige Organismen, wie besonders Jennings[2]) festgestellt hat. In allen diesen Fällen würde also eine Erregung durch eine Verminderung oder vollständige Entziehung eines Faktors bedingt sein, der als Lebensbedingung fungiert. Also auch wer auf dem Standpunkt stände, daß nur solche Faktoren als Reize zu betrachten sind, die eine erregende Wirkung entfalten, müßte diese Änderungen als Reize bezeichnen, obwohl sie Intensitätsschwankungen der äußeren Faktoren in negativer Richtung vorstellen.

Aber weiter. Mit der Beschränkung des Reizbegriffes auf solche Änderungen, die erregend auf den Ablauf der Vorgänge in der lebendigen Substanz wirken, verwickelt man sich sehr bald in weitere Widersprüche. Es zeigt sich nämlich, daß eine positive Intensitätsänderung eines und desselben Faktors bei ein und derselben Form der lebendigen Substanz bald erregend, bald lähmend auf den Ablauf des Lebens-

1) Th. W. Engelmann, Bacterium photometricum. Ein Beitrag zur vergleichenden Physiologie des Licht- und Farbensinnes. In Pflügers Archiv 1883, Bd. 30.

2) Jennings, Behaviour of the lower organisms. New York 1906.

prozesses wirken kann. Bringt man von der Infusorienform Colpidium colpoda, die man leicht in jedem Heuaufguß züchten kann[1]), eine Anzahl Individuen in einem Wassertropfen auf einen heizbaren Objekttisch und beobachtet man die Infusorien unter dem Mikroskop, so sieht man, daß sie bei gewöhnlicher Zimmertemperatur mit einer bestimmten Geschwindigkeit ihres Wimperschlages im Tropfen umherschwimmen. Erhöht man nunmehr die Temperatur auf etwa 35° C, so wird die Geschwindigkeit der Wimperbewegung enorm gesteigert. Die Infusorien schwimmen wie rasend durch das Gesichtsfeld. Sie sind in heftigster Erregung. Die Temperatursteigerung hat als starker Reiz erregend gewirkt. Läßt man die Temperatur aber nur noch wenige Grade steigen, so wird plötzlich die Wimperbewegung ungeheuer verlangsamt. Die Infusorien schwimmen jetzt nur noch träge durch das Gesichtsfeld und kommen schließlich nicht mehr von der Stelle. Jetzt hat die Temperatursteigerung lähmend gewirkt, und wenn die Infusorien nicht sehr schnell wieder abgekühlt werden, führt die Lähmung direkt zum Tode. Macht man aber denselben Versuch unter Sauerstoffabschluß, so wirkt jetzt schon eine Temperatursteigerung lähmend, die vorher noch heftige Erregung hervorrief. Soll man die Temperatursteigerung im ersteren Falle als Reiz, im zweiten Falle nicht als Reiz betrachten? Hier ist die Intensitätsänderung in der betreffenden Lebensbedingung beide Male eine positive. Alle Fälle von Überreizung würden uns vor dieselbe Frage stellen.

Indessen es bedarf gar nicht besonders starker oder gar lebensgefährdender Reize, um ganz analoge Verhältnisse zu beobachten. Ich möchte nur ein Beispiel anführen, das noch frappanter ist und zugleich von besonderem Interesse für das Geschehen in den Zentren des Nervensystems. Wenn man bei einer Rana temporaria die hinteren Rückenmarkswurzeln einer Seite durchschneidet und die 8. Wurzel mit einem faradischen Strom reizt, während der Musculus gastrocnemius derselben Seite mit einer Schreibvorrichtung verbunden ist, so erhält man, wie Vészi[2]) gefunden hat, im Moment des Beginns der Reizung eine Zuckung des Muskels. Der faradische Reiz hat also eine Erregung auf reflektorischem Wege ausgelöst. Reizt man statt der 8. die 9. hintere Wurzel, so erhält man ebenfalls eine Erregung des Muskels, die in diesem Falle in der Form einer tetanischen Kontraktion längere Zeit andauert, wenn die Reizung nicht gleich wieder unterbrochen wird. Reizt man nun aber, während die tetanische Erregung durch Reizung der 9. Wurzel dauernd unterhalten wird, gleichzeitig die 8. hintere Wurzel wie vorher, so hat genau der gleiche faradische Reiz, der vorher von der 8. Wurzel aus eine Erregung des Muskels hervorrief, nicht etwa eine Steigerung der Erregung, eine Verstärkung der Kontraktion, sondern vielmehr im Gegenteil sogar eine Hemmung der bestehenden tetanischen Erregung zur Folge, die so lange dauert, wie die 8. Wurzel faradisiert wird. Hört man mit der faradischen Reizung der 8. Wurzel auf, so erscheint die von der 9. Wurzel herausgelöste tetanische Kontraktion sofort

1) Max Verworn, Physiologisches Praktikum für Mediziner. 2. Aufl. Jena 1912.

2) Julius Vészi, Der einfachste Reflexbogen im Rückenmark. In Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1910, Bd. XI.

von neuem, um jedesmal zu verschwinden, sobald die 8. Wurzel gereizt wird. Bricht man dagegen die faradische Reizung der 9. Wurzel ab, und reizt man nunmehr wieder die 8., so erhält man wieder wie anfangs bei jeder Reizung der 8. Wurzel eine Zuckung des Muskels. Die beistehende Kurve zeigt alle diese Verhältnisse (Fig. 2). In diesem Versuch hat ein und derselbe faradische Strom von gleicher Intensität und gleicher Frequenz einmal eine erregende, einmal eine hemmende Wirkung und abwechselnd beides unmittelbar hintereinander, so oft man will. Soll man den faradischen Strom in einem Moment einen Reiz nennen, im nächsten, unmittelbar folgenden Moment nicht mehr, und gleich darauf doch wieder usw.? Hier werden die absurden Konsequenzen besonders klar, zu denen man gelangt, wenn man den Reizbegriff beschränken will lediglich auf die Fälle, in denen ein äußerer Faktor erregende Wirkungen auslöst. Analoge Fälle aber existieren in unbegrenzter Zahl.

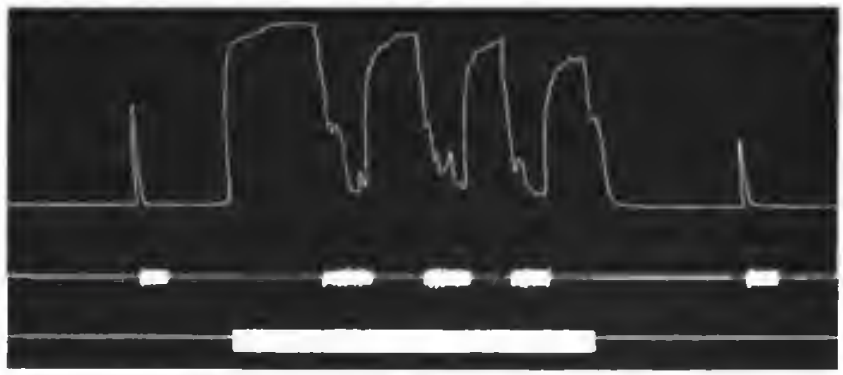


Fig. 2. Die obere Linie ist die Kurve der Erregungen und Hemmungen des M. gastrocnemius vom Frosch. Die mittlere Linie zeigt die faradische Reizung der 8. hinteren Rückenmarkswurzel, die untere diejenige der 9. Wurzel an. Allein für sich gereizt gibt die 8. Wurzel eine kurze Zuckung, die 9. einen andauernden Tetanus. Während der Dauer der Reizung der 9. Wurzel gibt die Reizung der 8. dagegen eine Hemmung des bestehenden Tetanus.

Es ergibt sich aus alledem, daß es überhaupt unzweckmäßig ist, den Reizbegriff selbst zu definieren in Relation auf die Art der Wirkungen, die der Reiz auf den Ablauf der Prozesse in der lebendigen Substanz hat. Man kann den Reizbegriff als solchen überhaupt nur fassen, relativ auf die Lebensbedingungen, ohne Rücksicht darauf, welcher Art die Wirkung des Reizes am lebendigen System ist. Daß jeder Reiz eine Änderung im Ablauf des Lebensvorgangs zur Folge hat, liegt bereits in seiner Relation auf den Begriff der Lebensbedingungen. Ein Reiz ist immer eine Änderung in den Lebensbedingungen und da jede Lebensbedingung den Ablauf des Lebens eindeutig bestimmt, so muß jede Änderung in einer Lebensbedingung bei der engen Verkettung der einzelnen Glieder des Lebensprozesses auch eine Änderung im Ablauf des Lebens zur Folge haben, d. h. sie muß eine Reizwirkung hervorrufen. Aber ein und dieselbe Änderung

in den äußeren Lebensbedingungen kann je nach der Konstellation der übrigen Lebensbedingungen, d. h. je nach dem augenblicklichen Zustande des lebendigen Systems ganz entgegengesetzte Wirkungen haben. Mag es immerhin zweckmäßig erscheinen, innerhalb des Reizbegriffs im gegebenen Fall auch eine Unterscheidung von Reizen nach der Art und Weise ihrer Wirkungen auf die lebendige Substanz zu treffen, unter allen Umständen muß der Reizbegriff selbst so gefaßt werden, daß er sämtliche Änderungen in den äußeren Lebensbedingungen umfaßt, mögen dieselben in einer positiven oder negativen Schwankung, d. h. in einer Zunahme oder Abnahme, einer Steigerung oder Herabsetzung, einer Erhöhung oder Verminderung des betreffenden, als Lebensbedingung fungierenden Faktors bestehen. Bei jedem Versuch einer engeren Einschränkung des Reizbegriffs gerät man in Schwierigkeiten und Widersprüche.

C. Die Reizintensität.

Neben der Qualität und der Richtung ist ein weiteres ungemein wichtiges Moment bei jeder Änderung in den Lebensbedingungen der Umfang der Änderung. Die Konzentration der chemischen Stoffe des Mediums, die Temperatur, die Helligkeit, der statische und osmotische Druck kann eine größere oder geringere Schwankung erfahren. Der elektrische Reiz kann von 0 bis auf jeden beliebigen Wert ansteigen und von jedem Wert bis auf 0 absinken. Dieser Umfang der Änderung bestimmt die Intensität des Reizes.

Hinsichtlich der Intensität hat sich eine Unterscheidung von Reizen eingebürgert, der nicht die absolute Intensität des Reizes, d. h. des Umfanges der Änderung in den äußeren Lebensbedingungen als Maßstab dient, sondern die Intensität des äußerlich wahrnehmbaren Reizerfolges. Man spricht bekanntlich von unterschwelligen Reizen, von Schwellenreizen, von submaximalen, von maximalen und von supermaximalen Reizen. Eine solche Unterscheidung ist in der Tat in mancher Beziehung zweckmäßig. Sie kann nicht nur für die praktischen Zwecke der Verständigung über gewisse Reizintensitäten dienen, sondern vor allem auch zur Charakterisierung der Erregbarkeitsverhältnisse eines lebendigen Systems benutzt werden.

1. Der Begriff der Reizschwelle.

Der Begriff der „Reizschwelle“ bietet dabei einen ungefähren Maßstab für den Erregbarkeitsgrad eines lebendigen Systems. Der Schwellenwert des Reizes ist derjenige Intensitätsgrad, bei dem der Reiz eben eine äußerlich wahrnehmbare Wirkung entfaltet. Die Reizschwelle liegt tief, d. h. die Erregbarkeit eines Systems ist groß, wenn die Intensität des „Schwellenreizes“ gering, die Reizschwelle liegt hoch, d. h. die Erregbarkeit eines Systems ist gering, wenn die Intensität des Schwellenreizes groß ist. Alle Reizintensitäten unterhalb des Schwellenwertes sind „unterschwellige Reize“. Dabei darf aber ein Moment nicht übersehen werden, das in der älteren Physiologie meistens nicht genügend Berücksichtigung gefunden hat. Aus der Tatsache, daß unterschwellige

Reize keine äußerlich sichtbare Wirkung hervorrufen, darf nicht ohne weiteres der Schluß gezogen werden, daß sie überhaupt nicht wirksam sind. Man hat ursprünglich den Begriff der Reizschwelle hauptsächlich auf die Erfahrungen im Gebiete der Sinnesphysiologie und der Muskelphysiologie gegründet. Dabei diente als Indikator für den Reizerfolg einerseits die bewußte Empfindung, andererseits die Muskelzuckung, und die Verführung war groß, den Reiz für überhaupt unwirksam zuhalten, wenn keine bewußte Empfindung oder keine Muskelzuckung durch ihn ausgelöst wurde. In Wirklichkeit wissen wir heute, daß auch unterschwellige Reize, die keine direkt wahrnehmbaren Wirkungen in der lebendigen Substanz hervorrufen, dennoch Wirkungen haben können und ich werde später noch Gelegenheit finden zu zeigen, daß gerade diese äußerst schwachen Wirkungen unterschwelliger Reize, und zwar besonders bei den Vorgängen in unserem Zentralnervensystem unter Umständen eine bedeutsame Rolle spielen. Von der Tatsache, daß auch unterschwellige Reize, die äußerlich keine wahrnehmbaren Wirkungen an dem benutzten Indikator zeigen, dennoch wirksam sein können, kann man sich leicht überzeugen. Wenn wir z. B. die Reizung eines sensiblen Nerven beim Frosch mittels eines einzelnen Induktionsschlages ausführen und benutzen als Indikator die reflektorische Zuckung eines Muskels, so läßt sich leicht eine Intensität des Induktionsschlages finden, bei welcher der Muskel vollständig in Ruhe bleibt. Daß trotzdem der Reiz nicht unwirksam ist, ergibt sich aber sofort, wenn wir eine Reihe von Induktionsschlägen der gleichen Intensität hintereinander einwirken lassen. Dann erhalten wir eine starke Reflexreaktion des Muskels, die nur zustande kommen kann durch Summation der schwachen und nicht wahrnehmbaren Wirkungen jedes Einzelreizes. Ja wir können die Intensität der Induktionsschläge noch ganz beträchtlich unter die Reizschwelle des Einzelschlages herunter abschwächen und erhalten dennoch immer noch eine deutlich wahrnehmbare Reflexwirkung. Würde der Einzelinduktionsschlag überhaupt keine Wirkung hervorbringen, dann könnten wir auch mit einer Serie von Einzelinduktionsschlägen durch Summation keine Wirkung erzielen. Es hängt also ganz von der Empfindlichkeit unserer Sinne oder des speziellen Indikators, den wir zur Unterstützung unserer Sinne benutzen, ab, ob wir solche schwachen Reizwirkungen wahrnehmen oder nicht. Der Begriff der Reizschwelle hat daher nur einen Wert, wenn er gebraucht wird in Relation auf einen bestimmten Indikator. Die Reizschwelle desselben lebendigen Systems kann für verschiedene Indikatoren ganz verschieden hoch liegen. Die Verwendung des Begriffs der Reizschwelle erfordert also immer die Angabe desjenigen Indikators, der zu ihrer Bestimmung benutzt wird.

2. Maximale, submaximale und supermaximale Reize.

Liefern die Schwellenreize nur eben wahrnehmbare Reizerfolge, so nimmt bei den allermeisten Formen der lebendigen Substanz die Größe des Reizerfolges mit der Intensität des Reizes selbst bis zu einer gewissen Grenze zu. Ist diese Grenze erreicht, d. h. ist der wahrnehmbare Reizerfolg maximal, so gilt der Reiz, der eben den

maximalen Reizerfolg erzielt, als „maximaler Reiz", während alle zwischen Schwellenreiz und Maximalreiz gelegenen Reizintensitäten als „submaximale Reize" bezeichnet werden können. Steigt die Reizintensität noch weiter über den Wert, der eben maximale Wirkungen hervorruft, hinaus, so können die äußerlich wahrnehmbaren Reizerfolge z. B. beim Muskel zunächst maximale bleiben, und man könnte demnach alle über diesem Wert liegenden Reizintensitäten als Maximalreize bezeichnen. In Wirklichkeit ist indessen der Reizerfolg bei zwei verschiedenen Reizintensitäten niemals gleich, auch wenn er an einem äußerlich wahrnehmbaren Indikator, wie z. B. an der Höhe maximaler Muskelzuckungen gemessen, gleich erscheint. Hier läßt uns die Feinheit des Indikators in der Regel wiederum im Stich. Sie hat hier ihre obere Grenze, wie sie an der Reizschwelle ihre untere hat. Das wird deutlich, wenn man die Reizintensität, z. B. des elektrischen Reizes, der auf ein Muskelpräparat einwirkt, weit über den Wert, welcher eben eine maximale Wirkung hervorruft, steigert. Dann treten Schädigungen ein, die sich z. B. an der Muskelzuckung in der Art ihres Verlaufes und schließlich bei sehr hoher Reizintensität in einer irreparablen Schädigung bemerkbar machen. Man hat daher in gewissem Sinne die Berechtigung, die Reizintensitäten, die über dem Werte liegen, der eben maximale Zuckungen hervorruft, als „supermaximale Reize" zu bezeichnen, obwohl das logisch kein sehr glücklicher Ausdruck ist. Der Ausdruck Maximalreiz bleibt dann speziell auf die Reizintensität beschränkt, die eben eine maximale Wirkung erzielt. Ich möchte diese Definition der maximalen und supermaximalen Reize hier festhalten, da vielfach eine Unklarheit in der Verwendung dieser Begriffe besteht.

3. Das WEBERsche und FECHNERsche Gesetz.

Indem man die Nomenklatur der Reizintensitäten auf die Intensität des Reizerfolges basiert, drängt sich von selbst die Frage auf nach den Beziehungen zwischen Intensität des Reizes und Größe des Reizerfolges. Es ist bekannt, daß diese Frage auf einem speziellen Gebiete der Physiologie eine ganz besonders eingehende und umfassende Behandlung erfahren hat. Ich meine in der Empfindungslehre, die ja eine reine Reizphysiologie vorstellt. ERNST HEINRICH WEBER[1]) hat zuerst für den Tastsinn eine Beziehung zwischen Empfindungszuwachs und Steigerung der Reizintensität gefunden, die seitdem Gegenstand lebhafter Diskussion geworden und als „WEBERsches Gesetz" in verschiedenen Fassungen formuliert worden ist. Die klarste Fassung wäre wohl die folgende: Um eine eben merkliche Verstärkung einer Druckempfindung in irgend einer Intensitätslage der Empfindung hervorzurufen, bedarf es stets der gleichen relativen Drucksteigerung, d. h. es muß das Verhältnis der Größe des Druckzuwachses zur Größe des schon vorhandenen Druckes immer das gleiche sein. Bezeichnet man die relative Drucksteigerung, welche nötig ist, um in irgend einer Höhenlage eine eben merkliche Ver-

1) E. H. WEBER, Annotationes anatomicae et physiologicae. Lips. 1851. — Der Tastsinn und das Gemeingefühl. In WAGNERS Handwörterbuch der Physiologie, Bd. III, p. 2. Braunschweig 1846.

stärkung der Empfindung hervorzurufen, mit ZIEHEN[1]) als die „relative Unterschiedsschwelle", so kann man das Gesetz in der einfachsten Fassung formulieren: „Die relative Unterschiedsschwelle ist konstant."

FECHNER[2]) hat bereits dieses Gesetz über den Bereich des Drucksinns auf alle Sinnesgebiete auszudehnen versucht und eine mathematische Formulierung gegeben, der die Annahme zugrunde liegt, daß die eben merklichen Empfindungszuwüchse in allen Höhenlagen den gleichen Wert haben. Unter dieser Voraussetzung konnte er zum ersten Male eine Intensitätsbeziehung zwischen Empfindung und Reiz formulieren, denn es ergibt sich alsdann das Verhältnis, daß die Empfindungen in arithmetischer Progression an Intensität zunehmen, wenn die Reizintensitäten in geometrischer Progression wachsen. Daraus hat FECHNER eine „Psychophysische Massformel" berechnet, die man heute gewöhnlich mit dem Namen des „FECHNERschen Gesetzes" belegt. Das ist der Satz: Die Empfindungsintensität wächst proportional den Logarithmen der Reizintensität.

Sehr bald hat man teils das WEBERsche, teils das FECHNERsche Gesetz über den Kreis der Beziehungen zwischen Empfindungen und Reizen auszudehnen gesucht. So hat PREYER[3]) sein „myophysisches Gesetz" aufgestellt, das für die Beziehungen zwischen Intensität des Reizes und Intensität des Reizerfolges am Muskel die gleiche Formel aufstellte, wie das FECHNERsche für Reize nnd Empfindungen. So hat PFEFFER[4]) das WEBERsche Gesetz für die Beziehungen zwischen der Chemotaxis der Bakterien nnd der Intensität chemischer Reize gültig gefunden, und so hat man auf verschiedenen Gebieten gesucht, nach dem Vorbilde des WEBER-FECHNERschen Gesetzes eine für alle lebendige Substanz gültige Gesetzmäßigkeit hinsichtlich der Beziehungen zwischen der Intensität des Reizes und der Intensität des Reizerfolges zu gewinnen.

Leider hat sich aus der unübersehbaren Zahl der Untersuchungen auf diesem Gebiet immer klarer ergeben, daß ein allgemeines und mathematisch formulierbares Gesetz, welches die Beziehungen zwischen der Intensität des Reizes und des Reizerfolges für alle vorkommenden Fälle in strenger Weise zum Ausdruck bringt, nicht aufgestellt werden kann. Schon auf dem Gebiete der Sinnesphysiologie haben sehr bald viele Stimmen sich gegen die allgemeine Gültigkeit des WEBERschen sowohl wie des FECHNERschen Gesetzes erhoben. LOTZE, GEORG MEISSNER, DOHRN, HERING, BIEDERMANN und LÖWITT, FUNKE und zahlreiche andere Forscher haben schon vor Jahrzehnten teils kritisch, teils experimentell gezeigt, daß diese Gesetze keine strenge Gültigkeit haben. Vor allem hat sich immer aus den Experimenten ergeben, daß

1) ZIEHEN, Leitfaden der physiologischen Psychologie in 15 Vorlesungen. 4. Aufl. Jena 1902.

2) FECHNER, Elemente der Psychophysik. Leipzig 1860. 2. Aufl. 1889.

3) W. PREYER, Das myophysische Gesetz. Jena 1874.

4) W. PFEFFER, Über chemotaktische Bewegungen von Bakterien, Flagellaten und Volvocineen. In Untersuchungen aus dem botan. Institut zu Tübingen 1888, Bd. II.

für sehr schwache ebensowohl wie für sehr starke Reize die logarithmische Beziehung nicht zutrifft. Aber auch die von FECHNER gemachte Voraussetzung selbst, d. h. die Annahme, daß alle eben merklichen Empfindungszuwüchse gleiche Größe haben sollen, ist als unberechtigt abgelehnt worden und damit würde auch für diejenigen Breiten der Reizintensität, innerhalb deren das WEBERsche Gesetz sich als gültig erwiesen hat, die mathematische Formulierung FECHNERS hinfällig werden. Was wir heute mit Sicherheit sagen können über die Beziehungen zwischen Reizintensität und Größe des Reizerfolges, ist folgendes. Ein für alle lebendige Substanz gültiges Gesetz über die Beziehungen zwischen Intensität des Reizes und des Reizerfolges läßt sich nicht formulieren. Für eine große Zahl lebendiger Systeme gilt innerhalb gewisser Breiten der Reizintensitäten die Regel, daß mit gleichmäßig zunehmender Reizintensität die Größe des Reizerfolges anfangs schneller, später immer langsamer zunimmt.

4. Das „Alles- oder Nichts-Gesetz". Isobolische und heterobolische Systeme.

Von einer Gültigkeit der letzteren Regel wird selbstverständlich nur gesprochen werden können innerhalb der Breite der Reizintensitäten, die zwischen Schwellenreiz nnd Maximalreiz gelegen ist. Zwischen diesen beiden Intensitätswerten liegt aber bei verschiedenen Formen der lebendigen Substanz ein sehr verschieden großes Intervall. In dieser Hinsicht verdienen unser besonderes Interesse einige Formen der lebendigen Subtanz, bei denen das merkwürdige Verhältnis beobachtet wnrde, daß das Intervall zwischen Schwellenreiz und Maximalreiz $=0$ ist, d. h. bei denen jeder überhaupt wirksame Reiz auch stets schon einen maximalen Reizerfolg hat. Ein solches Verhalten ist zuerst von BOWDITSCH [1]) am Froschherzen entdeckt und von KRONECKER [2]) bestätigt worden. Am Herzen bewirkt, wie BOWDITSCH sagt, „der Induktionsstrom entweder eine Zuckung, oder er vermag dieses nicht; und vermag er das erstere, so ruft er auch gleich die umfangreichste Zuckung hervor, welche der Induktionsstrom zur gegebenen Zeit überhaupt auslösen kann." Hier ist zum ersten Male eine Gesetzmäßigkeit gefnnden worden, die als das „Alles-oder Nichts-Gesetz" bezeichnet worden ist. Mc WILLIAM [3]) hat später dieselbe Tatsache für das Säugetierherz festgestellt. Am Nerven ist dann GOTCH [4]) auf Grund der von ihm gefundenen Tatsache, daß am ganzen Nervenstamm die Negativitätswelle des Aktionsstromes abgesehen von der verschiedenen Höhe, dieselbe Form und genau den gleichen zeitlichen Verlauf hat (Fig. 3),

1) BOWDITSCH, Über die Eigentümlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen. In Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig 1912, 4. Jahrg.

2) KRONECKER, Das charakteristische Merkmal der Muskelbewegung. In Beiträge zur Anat. u. Physiol., als Festgabe KARL LUDWIG gewidmet von seinen Schülern. Leipzig 1874.

3) Mc WILLIAM, On the rhythm of the mammalian heart Journ of Physiology 1888, Vol. IX.

4) GOTCH, The submaximal electrical response of nerve to a single stimulus. Journ. of Physiology 1902, Vol. XXVIII.

gleichgültig, ob man mit schwachen oder starken Reizen reizt, ebenfalls zu der Vermutung gekommen, daß für die einzelne Fibrille das „Alles- oder Nichts-Gesetz" Gültigkeit habe, und daß die verschiedene Intensität des Erfolges bei schwacher und bei starker Reizung lediglich zustande komme, dadurch, daß im ersteren Falle eine geringere, im letzteren eine größere Anzahl von Fibrillen im Nervenstamm vom Reiz erregt werde. Zu dem gleichen Ergebnis kam KEITH LUCAS [1]) für die einzelne Muskelfaser des quergestreiften Skelettmuskels auf Grund der Tatsache, daß bei direkter Reizung eines Bündels kurarisierter Muskelfasern die Größe der Zuckung nur sprungweise, nicht gleichmäßig mit zunehmender Reizintensität wächst, was nur verständlich wird, wenn man annimmt, daß mit zunehmender Reizintensität nacheinander eine verschiedene Anzahl von Fasern durch den Reiz erregt wird. Auch für die indirekte Reizung des Muskels vom Nerven aus ist KEITH LUCAS [2]) zu demselben

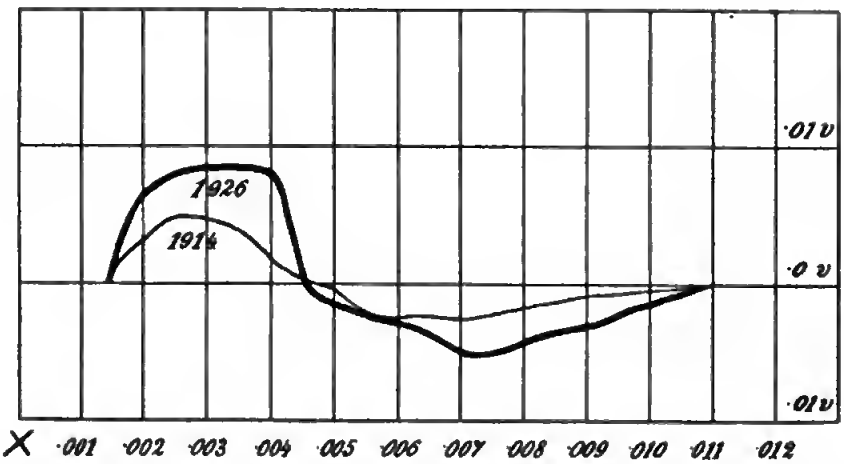


Fig. 3. Zweiphasischer Aktionsstrom des Nerven. Die dicke Linie gibt den durch einen starken, die dünne den durch einen schwachen Reiz hervorgerufenen Aktionsstrom an. Die erste Phase liegt oberhalb, die zweite unterhalb der Null-Linie. Die Ordinaten auf dieser Linie geben die Intensität des Aktionsstromes, die Abszisse gibt die Zeit in Tausendstel Sekunden an. Nach GOTCH.

Ergebnis gekommen. Er sieht daher in bezug auf das Verhalten der einzelnen Muskelzelle keinen Unterschied zwischen Herz- und Skelettmuskel. Bei beiden folgt die einzelne Muskelzelle dem „Alles- oder Nichts-Gesetz". Der Unterschied zwischen Herz- und Skelettmuskel liegt nach ihm nur darin, daß im Herzen die einzelnen Muskelzellen sämtlich in erregungsleitender Kontinuität ihrer lebendigen Substanz mit einander stehen, während beim Skelettmuskel die einzelnen Muskelfasern voneinander durch ihr Sarkolemm für die Erregungsleitung isoliert sind. Schließlich hat neuerdings VÉSZI [3]) es für die mit Strychnin

1) KEITH LUCAS, On the graduation of activity in a skeletal muscle-fibre. Journ. of Physiology 1905/06, Vol. XXXIII.

2) KEITH LUCAS, The »all or none law« of the amphibian skeletal muscle-fibre. Journ. of Physiology 1909, Vol. XXXVIII.

3) VÉSZI, Zur Frage des „Alles- oder Nichts-Gesetzes" beim Strychninfrosch. Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1911, Bd. XII.

vergifteten Ganglienzellen in den Hinterhörnern des Rückenmarks wahrscheinlich gemacht, daß die einzelne Ganglienzelle ebenfalls dem „Alles- oder Nichts-Gesetz“ folgt. Er schließt das nicht nur aus der Tatsache, daß beim Strychninfrosch alle Reflexzuckungen eines Muskels maximal sind, gleichviel, ob sie durch schwache oder durch starke Reize hervorgerufen werden, sondern vielmehr hauptsächlich aus dem Verlust der Fähigkeit des strychninisierten Rückenmarks, Erregungen zu summieren. Während das normale Rückenmark auf schwache Einzelreize garnicht, auf gleichschwache faradische Reizung sehr leicht mit Reflexen reagiert, so daß also die Reizschwelle für Einzelinduktionsschläge sehr hoch, für faradische Reize sehr tief liegt, ist beim Strychninfrosch diese Differenz ausgeglichen. Das erscheint nur verständlich, wenn die Strychninzelle auf jeden Reiz, der überhaupt wirksam ist, alles hergibt, was sie momentan an Entladungsenergie besitzt, sonst müßten sich ihre Erregungen bei faradischer Reizung summieren.

Das sind die Fälle, in denen man bis jetzt vom „Alles- oder Nichts-Gesetz“ gesprochen hat. Die Frage aber, ob wirklich ein solches Verhältnis an irgendeiner lebendigen Substanz streng realisiert ist, ist bis heute noch immer etwas zweifelhaft gewesen. Die meisten Autoren, welche die Gültigkeit des „Alles- oder Nichts-Gesetzes“ für eine bestimmte lebendige Substanz annehmen, tun dies nur mit einer gewissen Reserve und sprechen nur von der Möglichkeit oder Wahrscheinlichkeit eines solchen Verhaltens. Die Angelegenheit hat aber noch nach anderen Richtungen hin, wie ich später zeigen werde, ein großes, ja prinzipielles Interesse, und so möchte ich hier vorläufig nur die Tatsache mitteilen, daß es uns im Bonner physiologischen Laboratorium geglückt ist, für den Nerven die strenge Gültigkeit des „Alles- oder Nichts-Gesetzes“ wirklich einwandsfrei nachzuweisen, ein Nachweis, der inzwischen auch von anderer Seite und auf anderem Wege bestätigt worden ist. Indessen soll die experimentelle Beweisführung auf ein späteres Kapitel verschoben werden, da hierzu erst eine Reihe von anderen Erfahrungen mitgeteilt werden muß. Hier sei nur soviel gesagt, daß, da für gewisse Formen der lebendigen Substanz das „Alles- oder Nichts-Gesetz“ wirklich Gültigkeit hat, von einer allgemeinen Gesetzmäßigkeit in den Beziehungen zwischen Reizintensität und Größe des Reizerfolges, d. h. von einer Gesetzmäßigkeit, die für alle lebendigen Systeme zuträfe, nicht die Rede sein kann. Wir können daher alle lebendigen Systeme in zwei Grupppen teilen, indem wir diejenigen Systeme, die dem „Alles- oder Nichts-Gesetz“ folgen, unterscheiden, von denen, bei welchen der Reizerfolg mit der Reizintensität innerhalb gewisser Grenzen wechselt. Um einen kurzen Ausdruck zu haben und nicht immer weitschweifig von Systemen, die dem Alles- oder Nichts-Gesetz folgen oder nicht folgen, zu sprechen, möchte ich schon hier die ersteren als „isobolische Systeme“ bezeichnen, weil sie gleichgültig, ob der Reiz schwach oder stark ist, sobald er überhaupt wirksam wird, immer eine gleich starke Energieentladung liefern, die letzteren dagegen als „heterobolische Systeme“, weil sie je nach der Reizintensität verschieden große Energiemengen entladen. Nur für die letzteren kommt die oben genannte Regel in der Abhängigkeit des Reizerfolgs von der Reizintensität in Betracht.

D. Der zeitliche Verlauf der Reize.

Kehren wir von diesem Exkurs über die Beziehungen zwischen der Intensität des Reizes und des Reizerfolges wieder zurück zur weiteren Charakterisierung der Eigenschaften des Reizes, so können wir außer der Qualität, der Richtung und der Intensität jeder Änderung in den Lebensbedingungen als gleich wichtigen Faktor auch noch den zeitlichen Ablauf der Änderung unterscheiden.

1. Die Form der Intensitätsänderung.

Die Formen, in denen eine Schwankung der äußeren Lebensbedingungen sich vollzieht, bieten in der Natur eine ungeheure Mannigfaltigkeit von Variationen. In vielen Fällen ist der Intensitätsanstieg einer Veränderung sehr kompliziert, wie z. B. bei Änderungen des statischen Druckes oder der Temperatur unter dem Einfluß von Wind- und Wasserströmungen, des osmotischen Druckes oder der chemischen Konzentration bei Diffusionsströmungen, der Lichtintensität bei Wolkenbewegungen. Diese sehr unregelmäßigen Änderungen haben für uns zunächst weniger Interesse. Hier handelt es sich vielmehr darum, die

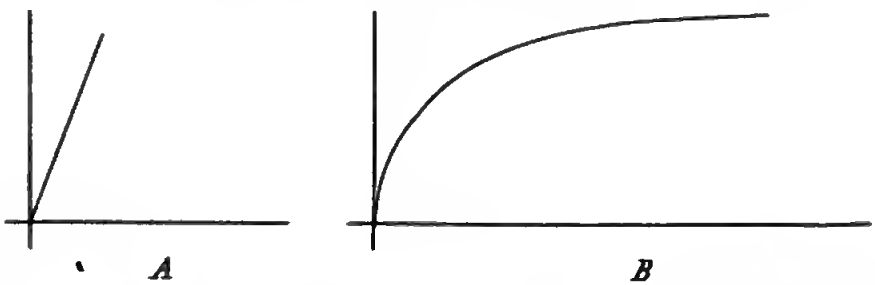


Fig. 4. Zeitlicher Anstieg der Reizintensität. Die Ordinaten des Koordinatenkreuzes stellen die Intensität des Reizes, die Abszisse desselben die Zeit dar. *A* Intensitätsanstieg von gleicher Geschwindigkeit. *B* Intensitätsanstieg von logarithmisch abnehmender Geschwindigkeit.

einfachsten Grundtypen des Ablaufs der Veränderungen zu differenzieren, die für den Verlauf der Reizreaktionen von Bedeutung sind. Aus solchen einfacheren Elementen setzen sich ja auch die komplizierteren und unregelmäßigen Änderungen der eben genannten Art zusammen.

Die einfachste Form einer einzelnen Änderung in den äußeren Lebensbedingungen wäre die zeitlich gleichmäßig verlaufende Intensitätsänderung, die sich graphisch als gerade Linie darstellen läßt, wobei die Intensitäten als Ordinaten auf die Zeit als Abszisse bezogen sind (Fig. 4 *A*). Ein gleichmäßig ansteigender Druck würde z. B. einen Reiz dieser einfachsten Form repräsentieren. Aber solche Reizformen dürften in der Natur ziemlich selten sein und auch experimentell lassen sie sich nur schwer realisieren. Es ist z. B. nicht ganz einfach, dem elektrischen Reiz, der experimentell ganz überwiegende Verwendung findet, diese Form zu geben. v. Fleischl und v. Kries haben dies nur mit umständlichen Apparaten erreicht. Die gewöhnlichste

Form des zeitlichen Verlaufs eines Einzelreizes ist nicht die gerade Linie, sondern eine logarithmische Kurve (Fig. 4 *B*). Die Änderung verläuft sehr selten mit gleicher Geschwindigkeit vom Beginn ihres Eintrittes bis zur Erreichung ihres Höhepunktes, sondern in der Regel mit abnehmender Geschwindigkeit. Das ist der gewöhnliche Verlauf von Konzentrationsänderungen, also von chemischen und osmotischen Reizen, von Temperaturänderungen und auch von elektrischen Reizen.

2. Die Geschwindigkeit der Intensitätsänderung. Absolute und relative Geschwindigkeit.

Die Geschwindigkeit der Änderung in den Lebensbedingungen ist aber von ganz wesentlichem Einfluß auf die Entwicklung des Reizerfolges. Es ist bekanntlich nicht gleichgültig, ob ich auf einen Muskel einen konstanten Strom einwirken lasse, der plötzlich bis zu seiner vollen Intensität anschwillt, oder ob ich den Muskel in einen Strom von derselben Intensität, wie man sich auszudrücken pflegt, „einschleiche", so daß die auf ihn wirkende Stromintensität nur ganz allmählich ihren Höhepunkt erreicht. Im ersteren Fall erhalte ich eine starke und plötzliche, im letzteren gar keine Zuckung. Dennoch kann nicht davon die Rede sein, daß der Strom im letzteren Falle wirkungslos wäre. Daß der Muskel auch beim Einschleichen in den Strom erregt wird, zeigt sich an der mit zunehmender Stromesintensität immer deutlicher bemerkbaren Kontraktur und bei höheren Intensitäten am sog. Porretschen Phänomen, das in einem eigentümlichen Wogen der Muskelsubstanz besteht. Hinsichtlich der Geschwindigkeit der Änderung verhalten sich die verschiedenen Faktoren, welche als Reiz wirken können, sehr verschieden. Manche Reize können ihrer Natur nach niemals einen plötzlichen Intensitätsanstieg- oder -abfall haben. Das gilt z. B. für alle Änderungen der Konzentrationen löslicher Stoffe, d. h. also speziell für osmotische Reize und bis zu einem gewissen Grade auch für Temperaturschwankungen. Sie verlaufen immer relativ langsam. Dagegen haben andere Reizqualitäten bald einen schnellen, bald einen langsamen Anstieg oder Abfall ihrer Intensität, wie die photischen und mechanischen Reize. Schließlich gibt es wiederum Reize, die fast immer eine sehr steile Intensitätsänderung zeigen, wie die elektrischen Reize.

Indessen das maßgebende Moment für den Verlauf des Reizerfolges ist bei der Intensitätsänderung, die den Reiz vorstellt, gar nicht ihre absolute Geschwindigkeit, sondern vielmehr ihre relative Geschwindigkeit, d. h. ihre Geschwindigkeit im Verhältnis zur Reaktionsgeschwindigkeit des betreffenden lebendigen Systems, um das es sich handelt. Die Reaktionsgeschwindigkeit verschiedener Formen der lebendigen Substanz ist ganz außerordentlich verschieden. Wir haben auf der einen Seite sehr schnell reagierende Formen, wie den Nerven und den quergestreiften Muskel, auf der anderen sehr langsam reagierende, wie eine große Zahl von einzelligen Organismen. Dazwischen liegt eine Fülle von Übergängen in allen möglichen Abstufungen der Reaktionsgeschwindigkeit. Es ist klar, daß die adäquaten Reize für langsam reagierende Substanzen auch solche mit langsamerer Intensitätsänderung, für schnell reagierende Substanzen auch solche mit

schneller Intensitätsänderung sein müssen[1]). Wenn man ein Nerv-muskelpräparat mit einzelnen Induktionsschlägen reizt, so zeigt sich, daß sowohl der Schließungs- wie auch der Öffnungsindukstionsschlag wirksam ist. Aber auch hierbei ist schon ein Unterschied bemerkbar. Der Induktionsschließungsschlag wirkt bekanntlich schwächer als der Induktionsöffnungsschlag. Das liegt wiederum an der verschiedenen Steilheit ihres Ablaufs (Fig. 5), die beim Schließungsinduktionsschlag geringer ist als beim Öffnungsinduktionsschlag, weil bereits der Anstieg des primären Stromes durch den bei der Schließung entgegengesetzt gerichteten Extrastrom verzögert wird, während das mit dem Abfall der Intensität des primären Stromes bei der Öffnung nicht der Fall ist, da bei der

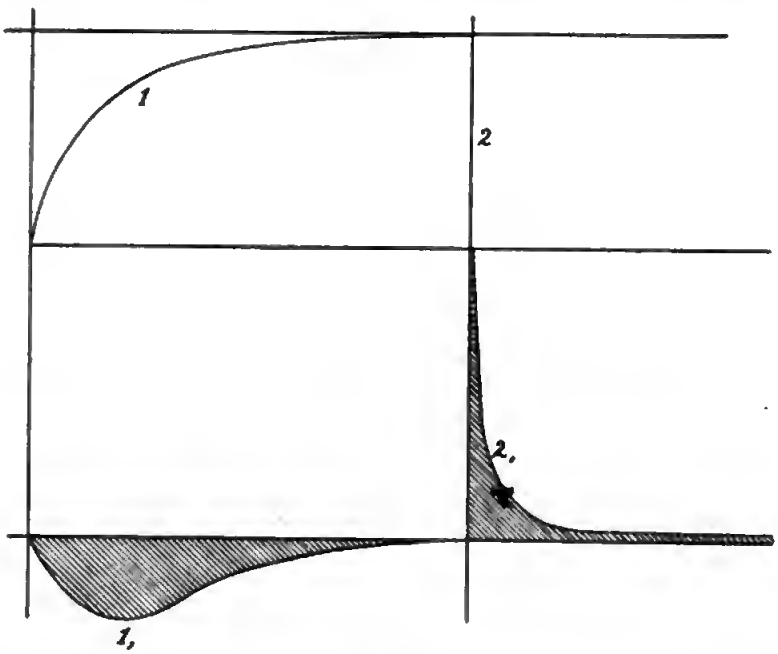


Fig. 5. Schematische Darstellung des zeitlichen Intensitätsverlaufs bei der Schließung (*1*) und Öffnung (*2*) des primären Stromes sowie des Induktionsschließungsschlages (*1,*) und Induktionsöffnungsschlages (*2,*) eines Induktionsapparates. Nach L. Hermann.

Öffnung der Extrastrom in der primären Spirale dem primären Strom gleich gerichtet ist. So macht sich bereits hier die verschiedene Geschwindigkeit der Schwankung des Schließungs- und Öffnungsschlages bemerkbar.

Wenn man aber langsam reagierende Formen der lebendigen Substanz z. B. gewisse Foraminiferen, die ihre Pseudopodien ausgestreckt haben, mit einzelnen Induktionsschlägen reizt, so bleiben sowohl die Schließungs- wie die Öffnungsschläge völlig wirkungslos, weil beide für die träge Reaktionsgeschwindigkeit dieser Organismen viel zu schnell

1) Vgl. Julius Schott, Ein Beitrag zur elektrischen Reizung des quergestreiften Muskels von seinem Nerven aus. Pflügers Archiv 1891, Bd. 48.

verlaufen. Ich habe derartige Beobachtungen an verschiedenen Foraminiferenformeu des roten Meeres gemacht, an Orbitolites, Amphistegina und anderen. Die Körnchenströmung auf den Pseudopodien erfährt bei Induktionsschlägen nicht die geringste Beeinflussung. Sie geht auch ungestört weiter, wenn die Pseudopodien sich verlängern. Eine Kontraktion ist selbst bei den stärksten Induktionsschlägen, die mir zur Verfügung standen, nicht zu erzielen gewesen. Auch faradische Ströme, deren Intensität bereits für mich unerträglich war, blieben völlig wirkungslos [1]). Die beiden extremen Fälle des Nerven nnd der Foraminiferenzelle zeigen recht augenfällig, daß die Entstehung eines Reizerfolges nicht durch die absolute Geschwindigkeit des Intensitätsanstiegs, sondern lediglich durch die relative Geschwindigkeit desselben bedingt ist.

3. Die Dauer des Reizes nach Erreichung des Höhepunktes der Intensität. FRÖSCHELs Hyperbelgesetz.

Als weiteres Moment im zeitlichen Verlauf einer jeden Änderung der äußeren Lebensbedingungen kommt für den Ablauf der Reizwirkung die Dauer des Reizes nach Erreichung seines Höhepunktes in Betracht. Bei den in der Natur vorkommenden Reizen kann die Dauer, welche die Änderung nach Erreichung ihres Höhepunktes hat, die mannigfaltigsten Werte zeigen. Der Reiz kann für immer auf der erreichten Höhe bleiben. Die Änderung bleibt dauernd bestehen (Fig. 6). Das wäre z. B. der Fall mit der Konzentrationsänderung beim Übergang eines Organismus aus Süßwasser in Seewasser. Die Änderung kann aber auch unmittelbar nach Erreichung ihres Höhepunktes wieder zurückgehen, so daß sich der ursprüngliche Zustand der äußeren Lebensbedigungen sofort wieder herstellt. Hier würde es sich um eine momentan vorübergehende Schwankung in den äußeren Lebensbedingungen handeln (Fig. 7). Ein plötzlicher Stoß repräsentiert einen solchen Fall. Zwischen beiden Extremen bewegt sich die Dauer aller natürlich und experimentell angewendeten Einzelreize.

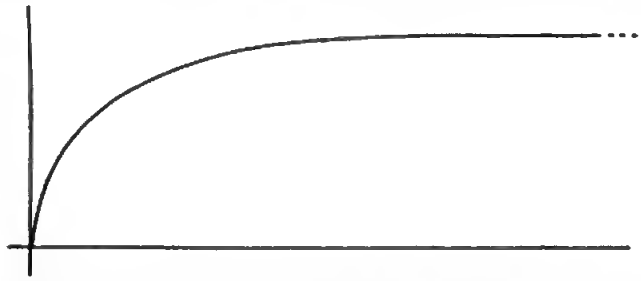


Fig. 6. Schematische Kurve eines Reizes, der nach Erreichung des Höhepunktes seiner Intensität dauernd bestehen bleibt.

Hier entsteht vor allem die Frage, hat das dauernde Bestehen eines Reizes überhaupt einen dauernden Reizerfolg? Die Frage könnte überflüssig erscheinen, denn vom konditionistischen Standpunkte aus

1) Max Verworn, Untersuchungen über die polare Erregung der lebendigen Substanz durch den konstanten Strom. III. Mitteilung. Pflügers Archiv 1896, Bd. 62.

muß selbstverständlich jede Änderung irgendeiner der Bedingungen eines Systems eine Änderung im System im Gefolge haben. Aber die Frage hat dennoch in der älteren Physiologie eine Rolle gespielt und zu längeren Diskussionen geführt, weil man dabei von einem ganz speziellen Fall ausging, der damals nicht ohne weiteres durchsichtig war.

Du Bois-Reymond[1]) war durch Untersuchungen am Nervmuskelpräparat des Frosches zur Aufstellung eines Gesetzes der Nervenerregung gekommen, nach dem nicht der absolute Wert der Dichte eines konstanten Stromes eine Erregung des Nerven hervorruft, die mit einer Zuckung des Muskels beantwortet wird, sondern nach welchem es die Veränderungen des Wertes von einem Augenblick zum anderen sind, die um so stärker erregend wirken, je schneller sie sich in der Zeiteinheit vollziehen[2]). Seine Argumente waren einerseits die Tatsache, daß nur bei Schließung und Öffnung resp. Verstärkung oder Abschwächung des konstanten Stromes eine Zuckung entsteht und andererseits die Tatsache, daß es möglich ist, ein Nervmuskelpräparat in Ströme von beträchtlicher Stärke einzuschleichen, ohne daß eine Zuckung am Muskel aufträte. Wenn man aber aus diesen Tatsachen weiterhin

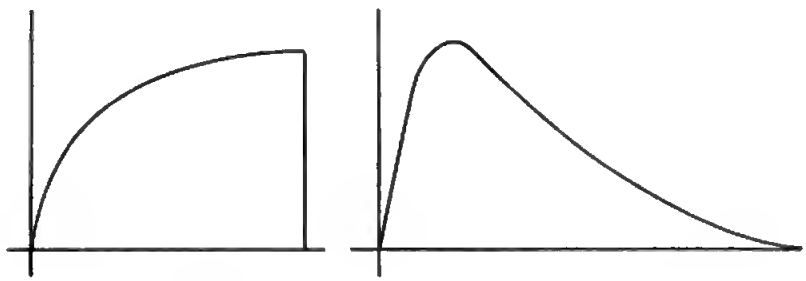


Fig. 7. Schematische Kurven von Reizen, die nach Erreichung ihres Höhepunktes wieder aufhören einzuwirken. *A* plötzlich abrupt, *B* allmählich absinkend.

den Schluß zu ziehen geneigt wäre, daß der konstante Strom, solange er keine Schwankungen zeigt, überhaupt keine Reizwirkung ausübt, und wenn man gar versuchen wollte, diesen Schluß zu einem allgemeinen Erregungsgesetz zu erweitern, indem man sich vorstellt, daß nur die Intensitätsschwankung eines Faktors, nicht seine gleichmäßig bestehende Dauer Reizwirkungen hervorzubringen vermag, so würde man den Fehler begehen, daß man das Auftreten einer Reizwirkung nur nach dem unzureichenden Indikator einer plötzlichen

1) Du Bois-Reymond, Untersuchungen über tierische Elektrizität. Bd. I. Berlin 1848.

2) „Nicht der absolute Wert der Stromdichtigkeit in jedem Augenblicke ist es, auf den der Bewegungsnerv mit Zuckung des zugehörigen Muskels antwortet, sondern die Veränderung dieses Wertes von einem Augenblick zum anderen, und zwar ist die Anregung zur Bewegung, die diesen Veränderungen folgt, um so bedeutender, je schneller sie bei gleicher Größe vor sich gingen, oder je größer sie in der Zeiteinheit waren.“ Du Bois-Reymond, l. c., Bd. I, p. 258.

Muskelzuckung beurteilt. Wir wissen aber heute sehr wohl, daß auch während des unveränderten Fließens eines konstanten Stromes im Nerven oder im Muskel eine Dauerwirkung besteht, die allerdings viel schwächer ist, als die bei plötzlichen Schwankungen der Stromdichte auftretenden Erregungen. Sie äußert sich am Nerven nicht bloß in einer während der ganzen Dauer des Stromes veränderten Erregbarkeit an den Polen, derart, daß in der Umgebung der Anode die Erregbarkeit herabgesetzt, in der Umgebung der Kathode dagegen erhöht ist, sondern sie kommt unter geeigneten Bedingungen auch direkt in einer Erregung zum Ausdruck, die, von der Kathode ausgehend, im Nerven fortgeleitet wird und mit genügend empfindlichen Methoden nachgewiesen werden kann.

Am Muskel zeigt unter anderem die „Schließungsdauerkontraktion", die ebenfalls an der Kathode lokalisiert bleibt, das

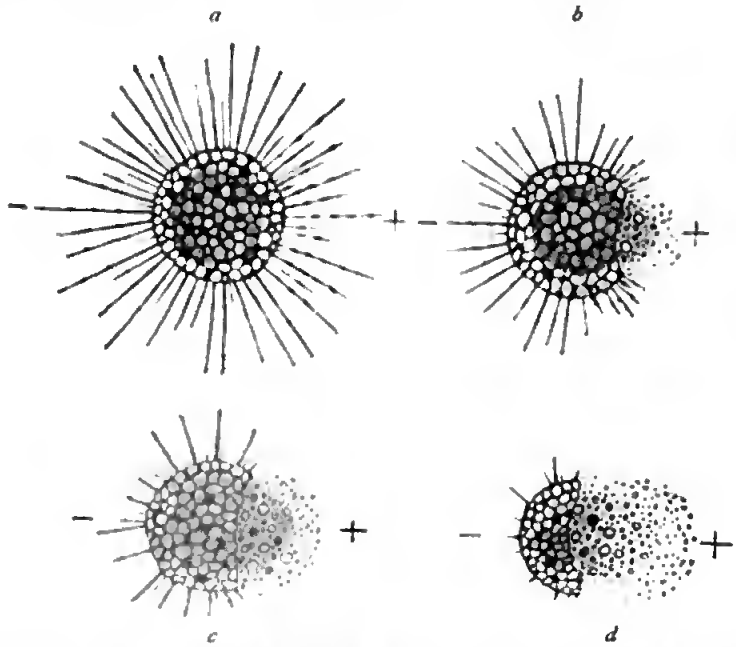


Fig. 8. Actinosphaerium Eichhornii unter dem dauernden Einfluß eines konstanten Stromes. *a* im Beginn der Einwirkung; an der anodischen (+) und etwas weniger auch an der kathodischen (—) Seite ist das Protoplasma auf den Pseudopodien zu Kugeln und Spindeln zusammengeflossen. *b* die Pseudopodien der anodischen Seite sind völlig eingezogen und es beginnt der körnige Zerfall des Protoplasmas. *c* und *d* der Zerfallsprozeß an der Anode schreitet langsam immer weiter fort. Schließlich werden alle Pseudopodien allmählich eingezogen.

dauernde Bestehen einer Erregung während der Dauer des Stromes an. Bei einzelligen Rhizopoden ist diese Dauererregung besonders deutlich zu sehen. Schickt man durch ein Actinosphaerium[1]) einen konstanten Strom hindurch, so werden im Moment der Schließung besonders die nach dem anodischen Pol, in geringerem Maße auch die

1) Kühne, Untersuchungen über das Protoplasma und die Kontraktilität. Leipzig 1864.

nach dem kathodischen Pol hin gerichteten, geraden, glatten strahlenförmigen Pseudopodienfäden des Zellkörpers unter Kontraktionssymptomen zur Einziehung gebracht[1]) (Fig. 8). Diese bei Schließung des Stromes heftige Erregung nimmt während der Dauer des Stromes zwar schnell an Intensität ab, bleibt aber in geringerem Grade dauernd bestehen und führt zu einem immer weiter fortschreitenden Einschmelzen des Protoplasmas unter körnigem Zerfall desselben an der Anodenseite, das so lange dauert, bis der Strom wieder geöffnet wird. Wenn es also zwar auf der einen Seite nicht zweifelhaft sein kann, daß die Reizwirkung, welche im Moment des Eintritts einer mit der erforderlichen relativen Geschwindigkeit sich vollziehenden Änderung entsteht, bei gleichmäßiger Dauer der abgeänderten Lebensbedingung mehr oder weniger schnell auf ein sehr niedriges Niveau herabsinkt, so ist es doch auf der anderen Seite auch ebenso unzweifelhaft, daß eine gewisse Veränderung im lebendigen System auch während der ganzen Dauer der neuen äußeren Verhältnisse bestehen bleibt, oder genauer, daß die Reizwirkung niemals ganz verschwindet, wenn nicht die Änderung in den äußeren Lebensbedingungen selbst wieder zurückgeht. Ja noch mehr.

Für die Entstehung einer Reizwirkung ist sogar eine gewisse Dauer des Reizes erforderlich, die wiederum in Relation zu der Reaktionsgeschwindigkeit des betreffenden lebendigen Systems steht. Das ist begreiflicherweise leichter festzustellen an langsam reagierenden Substanzen, und so hat denn Fick[2]) diese Tatsache zuerst am Schließmuskel der Anodonta nachgewiesen. Bei langsam reagierenden Meeresrhizopoden habe ich unter Anwendung des konstanten Stromes die gleiche Tatsache demonstrieren können[3]). Wird Orbitolites mit einem konstanten Strome gereizt, der nur etwa eine Zehntel Sekunde dauert, so ist an seinen nach den Polen lang ausgestreckten Pseudopodien keinerlei Wirkung zu sehen, ebensowenig wie bei Induktionsströmen. Erst wenn der konstante Strom gleicher Stärke etwa 0,5 Sekunden dauert, tritt eine eben bemerkbare Wirkung auf, indem die zentrifugale Körnchenströmung auf den nach dem anodischen Pole hin ausgestreckten Pseudopodien plötzlich stockt, um aber nach 1—2 Sekunden ungestört weiterzugehen. Wird die Dauer des konstanten Stromes noch weiter verlängert, so machen sich typische Kontraktionssymptome bemerkbar, die in einer Anhäufung des Protoplasmas auf den Pseudopodien zu Spindeln und Kugeln bestehen, während das Protoplasma in zentripetaler Richtung dem Zellkörper zufließt (Fig. 9).

Ein wichtiges Moment, das erst in jüngster Zeit genügende Beachtung gefunden und zur Erkenntnis einer mathematisch formulierbaren Gesetzmäßigkeit geführt hat, hängt auf das Engste mit den oben erörterten Verhältnissen zusammen und muß daher hier berücksichtigt

1) Max Verworn, Die polare Erregung der Protisten durch den galvanischen Strom. I. Mitteilung. Pflügers Archiv 1889, Bd. 45.

2) A. Fick, Beiträge zur vergleichenden Physiologie der irritablen Substanzen. Braunschweig 1863 — Untersuchungen über die elektrische Nervenreizung. Braunschweig 1864.

3) Max Verworn, Untersuchungen über die polare Erregung der lebendigen Substanz usw. III. Mitteilung. Pflügers Archiv 1896, Bd. 62.

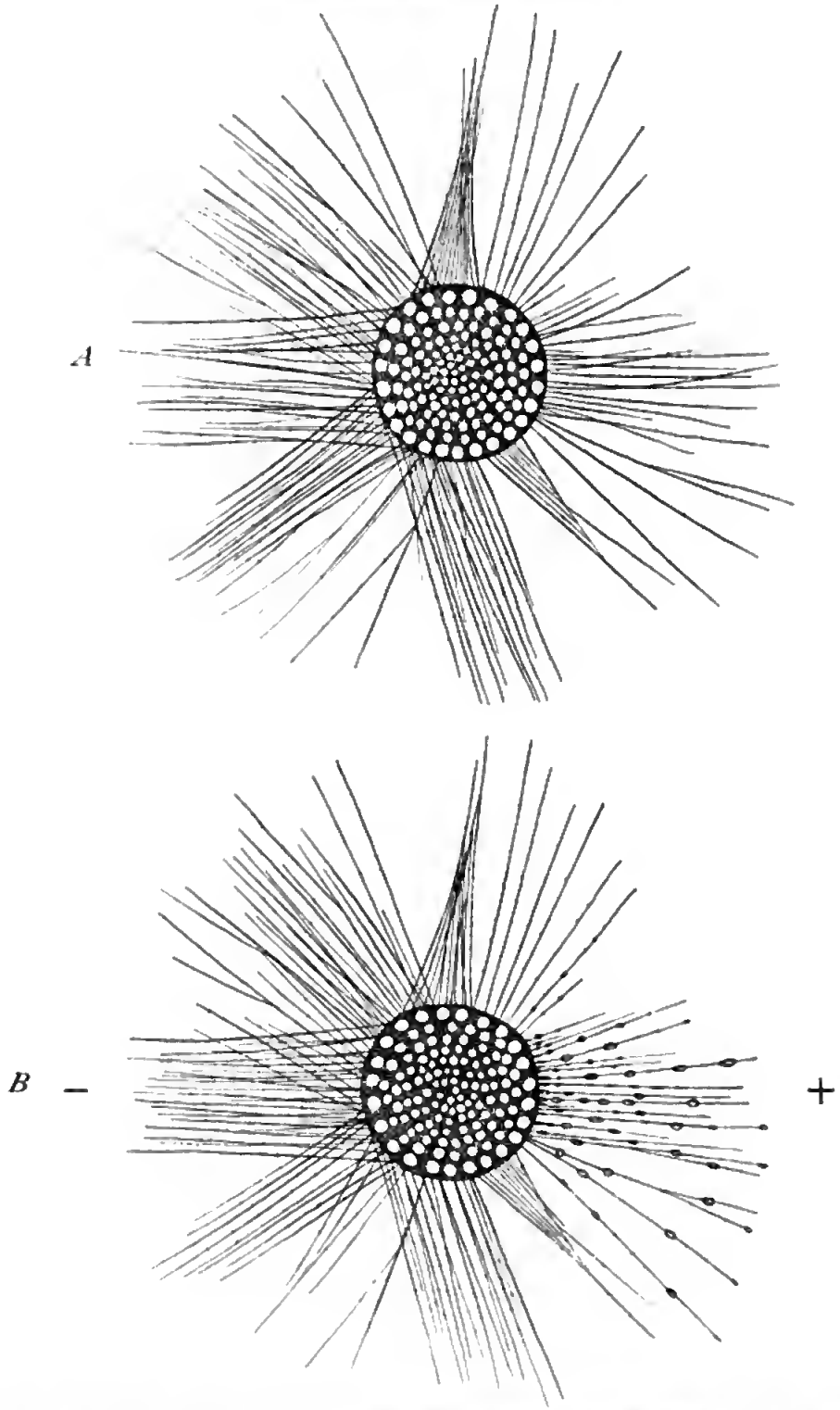


Fig. 9. Orbitolites complanatus. *A* von einem konstanten Strome von weniger als 0,5 Sekunden Dauer durchflossen. Das Protoplasma zeigt keinerlei Reizwirkungen. *B* von einem konstanten Strome von mehreren Sekunden Dauer und gleicher Stärke durchflossen. Es hat sich das Protoplasma auf den Pseudopodien der Anodenseite zu kleinen Kugeln und Spindeln zusammengeballt und fließt in zentripetaler Richtung dem Innern des Zellkörpers zu.

werden. Es ist die Beziehung zwischen der Dauer und der Intensität des Einzelreizes. Untersuchungen von FRÖSCHEL[1]), die ihren Ausgangspunkt von den Wirkungen des Lichtreizes auf Pflanzen nahmen, haben gezeigt, daß eine konstante Beziehung besteht zwischen der Dauer und der Intensität des Lichtreizes, die nötig sind, um eine eben merkliche heliotropische Reaktion zu induzieren. Es muß nämlich, wie FRÖSCHEL zuerst an der heliotropischen Krümmung des Stengelgliedes von Lepidium sativum feststellen konnte, das Produkt aus Lichtintensität und Belichtungsdauer immer denselben Wert haben, wenn eine eben merkliche heliotropische Krümmung ausgelöst werden soll, die natürlich bei kurzdauernden Reizen infolge der sehr langsamen Reaktionsgeschwindigkeit der meisten Pflanzen oft erst sehr spät, d. h. lange nach dem Aufhören des Reizes sichtbar wird. Wird also die Intensität herabgesetzt, so muß in entsprechendem Maße die Dauer der Einwirkung verlängert werden und umgekehrt, so daß stets das gleiche Produkt, d. h. die gleiche Lichtmenge resultiert. Diese bildet den Schwellenreiz. Es ist also eine ganz bestimmte Energiemenge nötig, um den Schwellenwert des Reizes zu erreichen, die immer die gleiche bleibt. Stellt man dieses interessante Verhältnis mathematisch dar, indem man in ein Koordinatensystem die Zeitdauer als Ordinaten, die Intensitäten als Abszisse einträgt, so erhält man eine Kurve von der Form $x \cdot y = \text{konst.}$, d. h. eine gleichseitige Hyperbel (Fig. 10). FRÖSCHEL hat nun auch für andere Fälle von Reizwirkungen teils aus der Pflanzen- (Fig. 11), teils aus der Tierphysiologie (Fig. 12), in denen bereits zahlenmäßige Werte aus früherer Zeit vorlagen, diese

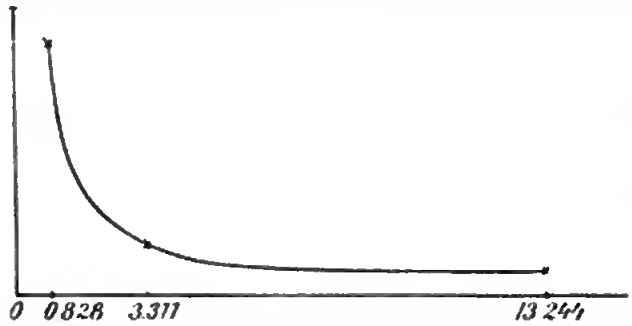


Fig. 10. Kurve der Lichtmenge, welche nötig ist bei Variierung der Intensität und Zeit der Belichtung, um eine heliotropische Krümmung von Lepidium sativum zu induzieren. Die Ordinaten stellen die Belichtungszeiten, die Abszissenwerte die Lichtintensität dar. Nach FRÖSCHEL.

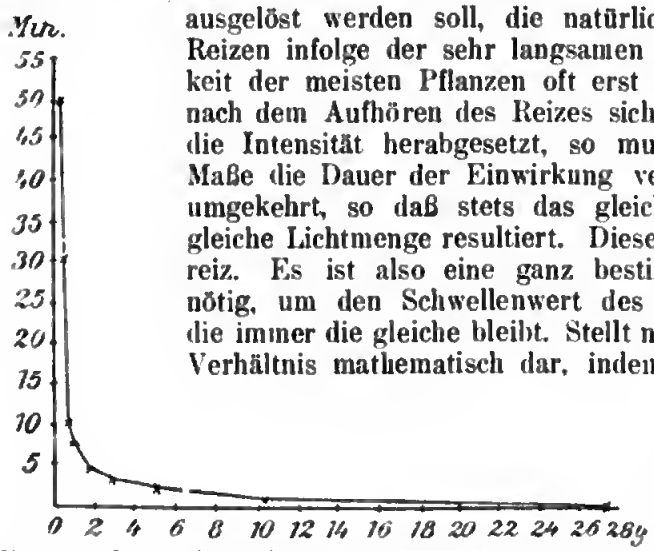


Fig. 11. Hyperbel, die sich ergibt als Produkt der Werte von Intensität und Dauer der Zentrifugalkraft, welche nötig sind, um die gleiche geotropische Krümmung zu induzieren. Ordinatenwerte = Dauer der Einwirkung des Zentrifugalreizes; Abszissenwerte = Intensität des Zentrifugalreizes. Nach BACH.

1) PAUL FRÖSCHEL, Über allgemeine, im Tier- und Pflanzenreich geltende Gesetze der Reizphysiologie. In Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1910, Bd. XI.

Gesetzmäßigkeit geprüft und vollkommen bestätigt gefunden, so daß wir sagen können, daß hier eine allgemeine Gesetzmäßigkeit besteht, die FRÖSCHEL kurz als das „Hyperbelgesetz" bezeichnet hat. In einer verallgemeinerten Form würde das Gesetz, wie es FRÖSCHEL ausdrückt, lauten: „Gleiche Energiemengen rufen gleiche Erregungen hervor". Es bleibt indessen noch zu untersuchen, ob das Gesetz in dieser Formulierung, in der es nicht auf den eben wahrnehmbaren Reizerfolg beschränkt bleibt, wirklich allgemeine Gültigkeit hat und ob nicht für stärkere Erregungen über eine gewisse Grenze hinaus andere Verhältnisse eintreten. Auf alle Fälle liegt hier eine sehr interessante Beziehung zwischen Reizdauer und Reizintensität vor.

Hinsichtlich der Veränderungen, die der Dauerreiz im lebendigen Systeme hervorruft, sind zwei Fälle realisiert. Entweder es bildet sich unter der dauernden Einwirkung des Reizes ein neuer Gleichgewichtszustand heraus oder es entwickelt sich langsamer oder schneller der Tod. In beiden Fällen soll hier abgesehen werden zunächst von der Tatsache, daß sich jedes lebendige System auch ohne den betreffenden Dauerreiz schon fortwährend verändert, d. h. „entwickelt". Nur mit dieser Einschränkung kann von einem Gleichgewichtszustande der lebendigen Substanz überhaupt gesprochen werden.

Der Fall, daß sich unter dem Einfluß des Reizes ein neuer Gleichgewichtszustand der lebendigen Substanz entwickelt, der dauernd bestehen bleibt, solange der Reiz dauert, ist besonders bei schwachen Reizen sehr häufig. Was man als „individuelle Anpassungen" zu bezeichnen pflegt, gehört hierher. Auch ein Teil der natürlichen und künstlichen Immunisierungen gegen Gifte dürfte in diese Kategorie von Reizwirkungen fallen. Der dauernde Reiz ist bei solchen Anpassungen, wie wir bereits früher am Beispiel der Amoeba limax oder radiosa oder des Branchipus stagnalis und der Artemia salina sahen, für den neuen Zustand der lebendigen Substanz zur Lebensbedingung geworden.

Der andere Fall, daß die dauernde Einwirkung des Reizes früher oder später den Tod bedingt, tritt besonders bei Einwirkung stärkerer Reize ein. Die Veränderung im lebendigen System, welche der dauernd wirkende Reiz hervorbringt, ist in diesem Falle so groß, daß ein harmonisches Ineinandergreifen der einzelnen Partialprozesse des Lebens auf die Dauer nicht mehr möglich ist. Die Störung des Gleichgewichts der Partialprozesse wird früher oder später so stark, daß das Leben erlischt. Die allergrößte Zahl der Krankheiten liefert Beispiele für diesen Fall. Krankheit ist nichts anderes als Reizwirkung. Dauert ein Reiz an und gestattet er nicht die Herstellung eines neuen Gleichgewichtszustandes des lebendigen Systems während seiner Dauer, so führt seine Wirkung zum vorzeitigen Tode.

In den meisten Fällen, wie z. B. bei den nervösen Impulsen, die in unserem Körper einem Organ zufließen, vor allem aber bei den experimentell verwendeten elektrischen Reizen handelt es sich nicht um dauernde, sondern um vorübergehende Änderungen in den äußeren Lebensbedingungen. Der Reiz setzt ein und hört nach kürzerer oder längerer Zeit wieder auf. Damit tritt zu der anfänglichen Schwankung

nach Ablauf der Dauer des Reizes noch die terminale Schwankung, die wiederum sehr verschieden schnell verlaufen und je nach dem in analoger Weise, wie die initiale Schwankung, einen verschiedenen Verlauf des Reizerfolges bedingen kann. Damit wird die Kurvenform des Reizverlaufes schon ein wenig komplizierter, und dem entspricht auch eine etwas kompliziertere Reizwirkung. Die Schließung, Dauer und Öffnung des konstanten Stromes liefert für diesen Fall das typische Paradigma. Die Schließung als schnelle Änderung ruft eine starke und plötzliche Erregung (am Muskel eine Zuckung) hervor, die Dauer des Stromes unterhält eine gleichmäßige schwächere Erregung (am Muskel eine Dauerkontraktion) und die Öffnung als schnelle Änderung hat wieder eine stärkere Erregung (am Muskel eine Zuckung) zur Folge. Die Dauer eines Reizes kann aber schließlich so kurz werden, daß die Intensität überhaupt nicht in zwei Zeitpunkten auf der gleichen Höhe bleibt, sondern daß unmittelbar an den Anstieg sich der Abfall der Intensität zum Nullpunkte anschließt. Dafür liefern kurzdauernde Induktionsschläge das Paradigma. Hier verschmelzen auch die beiden selbständigen Reizwirkungen, die beim konstanten Strom von nicht allzu kurzer Dauer durch den Anstieg und den Abfall der Intensitätskurve hervorgerufen werden, zu einer einzigen. Der einzelne Induktionschlag, vor allem der Induktionsöffnungsschlag, ist daher als Momentanreiz experimentell am meisten im Gebrauch.

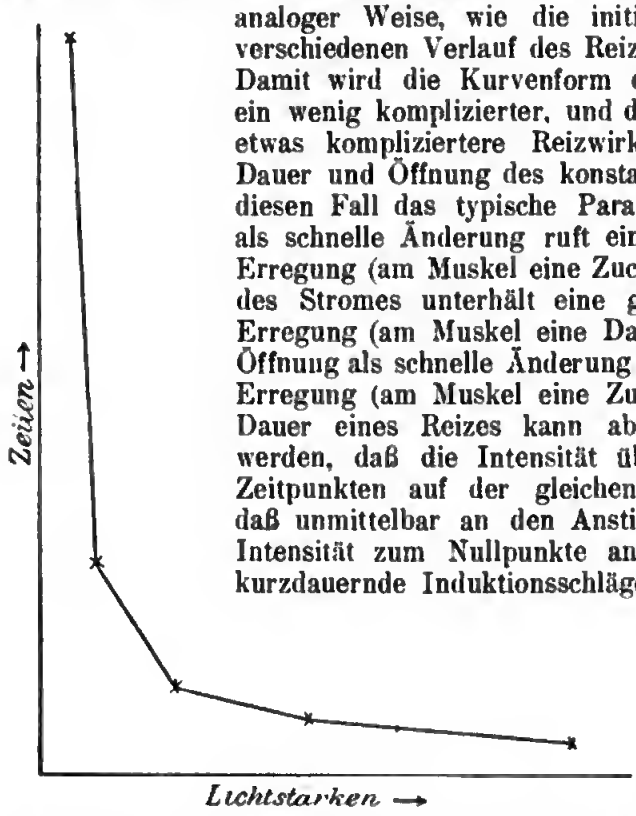


Fig. 12. Kurve der Lichtmenge, welche bei Variation von Belichtungsdauer und Belichtungsintensität eben ausreicht, um eine eben merkliche Lichtempfindung beim Menschen hervorzurufen. Nach Weiss und Laqueur.

E. Rhythmische Reizserien.

Dem Einzelreiz gegenüber, der methodisch als Induktionschlag des du Bois Reymondschen Schlitteninduktoriums seine weiteste Anwendung findet, verdienen aber schließlich noch ein besonderes Interesse die Reizserien, die in einer rhythmischen Änderung der Lebensbedingungen bestehen. Diese zeigen unter allen Komplexen von simultan oder sukzessiv zusammenwirkenden Einzelreizen noch verhältnismäßig die einfachste und am leichtesten zu übersehende Gesetzmäßigkeit in ihren Wirkungen. Sie sind außerdem ferner besonders deshalb interessant, weil sie auch im Dienste des normalen physiologischen Geschehens im Tierkörper stehen, wo sie besonders in den rhythmisch intermittierenden Impulsen des Nervensystems vielfach realisiert sind.

1. Die Frequenz der Einzelreize und die Dauer der Intervalle.

Zunächst kommt selbstverständlich für den Ablauf des Reizerfolges wieder die Beschaffenheit des einzelnen Reizes der Serie in Betracht, und zwar nach allen Gesichtspunkten, die vorher erörtert worden sind.

Sodann aber tritt hier noch als neues Moment hinzu die Frequenz der Einzelreize in der Serie und die Dauer der Intervalle zwischen ihnen. Das sind Faktoren, von denen der Reizerfolg in sehr hohem Grade abhängig ist. Aber auch hier wieder ist es nicht die absolute Frequenz der Einzelreize mit ihren Intervallen, sondern nur die relative Frequenz derselben und die relative Dauer der Intervalle zwischen ihnen, bezogen auf die Reaktionsgeschwindigkeit des betreffenden lebendigen Systems. Ich möchte schon hier bemerken, daß es von ausschlaggebender Bedeutung ist, ob das Intervall zwischen zwei Einzelreizen der Serie so groß ist, daß das lebendige System Zeit hat, die Wirkung des vorhergehenden Reizes vollständig wieder auszugleichen oder nicht. Im ersteren Falle haben wir im gleichen Rhythmus des Reizes auch rhythmisch auftretende Reizwirkungen. Im letzteren Falle entwickeln sich Interferenzwirkungen der Reize von großer physiologischer Bedeutung, deren Analyse uns später eingehender beschäftigen soll. Das physiologische Paradigma für diese Reize sind die rhythmischen Impulsentladungen der nervösen Zentren, das physikalische Paradigma, das die meiste experimentelle Verwendung findet, der faradische Strom.

2. Die NERNST-BARRATTsche Formel.

Es ist klar, daß auch das Moment der Frequenz wieder sich mit allen den Faktoren kombinieren muß, die für den Einzelreiz vorhin erörtert worden sind. Daraus resultiert wieder eine weitere Komplikation. Es ist besonders ein Punkt zu berücksichtigen, das ist die Tatsache, daß die Dauer und Intensität des Einzelreizes einer Serie von einer bestimmten Grenze an sich mit zunehmender Frequenz der Einzelreize ändert. Von einer gewissen Grenze an muß nämlich die Dauer und Intensität des Einzelreizes mit zunehmender Frequenz immer geringer werden, und da der Reizerfolg, wie wir nach dem Hyperbelgesetz FRÖSCHELS sahen, von dem Produkt aus Dauer und Intensität des Reizes abhängig ist, so wird es verständlich, daß je nach der Reaktionsgeschwindigkeit des lebendigen Systems früher oder später mit zunehmender Frequenz der Einzelreize die rhythmische Reizung unwirksam werden muß. Dabei kann die Folge der abnehmenden Dauer des Einzelreizes durch eine entsprechende Steigerung seiner Intensität kompensiert werden. In dieser Beziehung hat NERNST[1]) für Induktionsströme von hoher Frequenzzahl der Unterbrechungen eine sehr einfache Beziehung feststellen können, die das Gesetz angibt, nach dem eine solche Kompensation stattfindet. Er fand nämlich mit BARRATT, daß die Intensität proportional der Quadratwurzel aus der Zahl der Einzel-

1) NERNST u. BARRATT, Über elektrische Nervenreizung durch Wechselströme. Zeitschr. f. Elektrochemie 1904.

reize wachsen muß, wenn immer der Schwellenwert des Reizes erreicht werden soll, d. h. es muß $J : \sqrt{m} = \text{konst.}$ sein, wobei J die Intensität des Stromes und m die Frequenzzahl der Unterbrechungen bedeutet. Über den Gültigkeitsbereich dieses Gesetzes läßt sich allerdings zurzeit noch nichts Abschließendes sagen.

Hiermit ist die kleine Zahl der elementaren Faktoren, die im Reizablauf enthalten sind und eine Bedeutung für den Reizerfolg haben, erschöpft. Aus der verschiedenen Variation dieser einzelnen Faktoren, d. h. der Art, der Richtung, der Intensität, der Geschwindigkeit, der Dauer und der Frequenz der Veränderungen in den äußeren Lebensbedingungen der Organismen setzt sich die unübersehbare Mannigfaltigkeit der Reizwirkungen zusammen, die wir in der lebendigen Welt beobachten.

IV. Die allgemeinen Reizwirkungen.

Inhalt: A. Beispiele verschiedener Reizwirkungen, p. 59. — B. Ruhestoffwechsel und Reizstoffwechsel, p. 61. — C. Die primären Reizwirkungen, p. 65. — 1. Die Geschwindigkeitsänderungen des Lebensvorganges; Erregung und Lähmung, p. 65. — 2. Die spezifische Energie der lebendigen Substanz, p. 67. — D. Die sekundären Reizwirkungen, p. 68. — 1. Die metamorphotischen Reizwirkungen, p. 68. — 2. Die Beziehungen der katalytischen zu den metamorphotischen Reizwirkungen, p. 70. — 3. Sekundäre Erregung und sekundäre Lähmung, p. 75. — 4. Selbststeuerung des Stoffwechsels, p. 75. — 5. Die Erregungsleitung, p. 76. — E. Schematische Übersicht der Reizwirkungen, p. 76.

Es mußten im Vorhergehenden schon mehrfach die Wirkungen der Reize berührt werden. Dies geschah aber nur soweit, wie es für die Gewinnung einer Systematik der Reize selbst und speziell für die Differenzierung ihrer einzelnen wirksamen Faktoren notwendig war. Im folgenden sollen nunmehr die Reizwirkungen in ihrer Gesamtheit etwas systematischer überblickt werden. Die konditionistische Betrachtungsweise wird dabei stillschweigend immer als Führerin dienen.

Haben wir den Begriff des Reizes bestimmt in seiner Relation auf den Begriff der Lebensbedingungen, so müssen wir den Begriff der Reizwirkung beziehen auf den Begriff des Lebensvorganges. Nun ist aber die Reizwirkung selbst eine Äußerung des Lebensvorganges und steht daher nicht im Gegensatz zum Lebensvorgang an sich. Es fragt sich also, welches die Beziehungen zwischen Lebensvorgang und Reizwirkung sind.

A. Beispiele verschiedener Reizwirkungen.

Wenn wir die freilebende Geißelinfusorienzelle Peranema (Fig. 13 *A*) beobachten, wie sie in völlig ungestörtem Zustande durch das Wasser schwimmt, so bietet uns gerade diese Infusorienform in ihrer Schwimmbewegung das Bild eines mit absoluter Gleichmäßigkeit ablaufenden Bewegungsvorganges. Der langgestreckte Zellkörper bleibt unverändert in seiner Gestalt, die lange Geißel ist vollkommen gerade in der Verlängerung desselben ausgestreckt und nur ihr äußerstes Ende peitscht mit gleichmäßiger Geschwindigkeit das Wasser. Es liegt

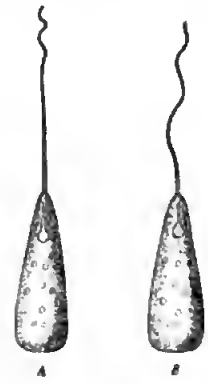


Fig. 13. Peranema. *A* In Ruhe schwimmend. *B* nach leichter mechanischer Reizung der Geißel.

eine gewisse majestätische Ruhe in der völligen Gleichmäßigkeit dieser Bewegung. Das Bild ändert sich aber plötzlich, sobald ein leiser mechanischer Reiz, etwa das Anstoßen eines leichten Körpers auf die Geißel einwirkt (Fig. 13*B*). Sofort führt die ganze Geißel einen heftigen Peitschenschlag aus. Bei etwas stärkerer Reizung zuckt auch der Körper zusammen, streckt sich aber sehr bald wieder und schwimmt gleich darauf in einer anderen Richtung mit derselben Ruhe wie vorher davon[1]).

Ein anderer Fall. Wir haben in einem Schälchen mit Meerwasser eine Anzahl befruchteter Eier eines Seeigels. Die Temperatur des Wassers entspricht der mittleren Temperatur, unter der die Tiere im Meere leben, beträgt also etwa 15° C. Die Eier beginnen sich zu furchen und entwickeln sich durch fortgesetzte Teilung langsam weiter. In einem anderen Glase beobachten wir eine zweite Portion gleichzeitig befruchteter Eier derselben Art unter gleichen Bedingungen, erhöhen aber die Temperatur auf 25° C. Die gesteigerte Temperatur bringt bei ihnen eine beträchtliche Beschleunigung des Furchungsprozesses hervor. Sie erreichen die gleichen Entwicklungsstufen bereits in weniger als der Hälfte der Zeit. Der Wärmereiz wirkt entwicklungserregend. Weiter. Wir bringen eine dritte Portion gleicher Seeigeleier in ein Schälchen mit Meerwasser von 15° C, mischen aber demselben ein wenig mit Äther versetzten Meerwassers bei. Die Entwicklung der Eier bleibt stehen. Das Narkotikum hat entwicklungshemmend gewirkt.

Ein dritter Fall. Wir haben auf einem faulenden Seefisch Bacterium phosphorescens gezüchtet und lassen die Kulturflüssigkeit mit den Bakterien an der Luft stehen. Die Bakterien entwickeln im Dunkeln ein gleichmäßig mildes, milchiges Licht. Nunmehr füllen wir die Kulturflüssigkeit mit den Bakterien in ein von der Luft abschließbares Glasgefäß und verhindern jeden Zutritt von Sauerstoff. Nach Verlauf kurzer Zeit ist die gleichmäßige Lichtentwicklung vollständig erloschen. Der Sauerstoffmangel hat lähmend gewirkt und erst nach Zutritt von Luft beginnt das Leuchten von neuem.

Schließlich noch als letztes Beispiel ein Fall aus dem Leben des Säugetierkörpers. Wir untersuchen den Stoffwechsel eines Hundes bei völliger Ruhe innerhalb eines längeren Zeitraumes und finden einen bestimmten Wert für den Sauerstoffverbrauch, für die Kohlensäureproduktion und für die Stickstoffausscheidung im Harn. Dann lassen wir unter den gleichen Ernährungsbedingungen den Hund von Zeit zu Zeit im Tretrade arbeiten, so daß seinen Muskeln während dieser Arbeitsperioden fortwährend Reizimpulse vom Nervensystem her zugeleitet werden, und wir finden, daß die Menge des Stickstoffs im Harn zwar unter der Einwirkung dieser immer sich wiederholenden Reize nur unwesentlich, daß aber der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureproduktion ganz beträchtlich angestiegen ist.

Was zeigen uns diese Beispiele von Reizwirkungen, deren Zahl sich beliebig vermehren ließe? Sie zeigen zunächst, daß ein unter den

1) Der Vorgang ist kürzlich noch genauer in seinen Einzelheiten studiert worden von S. O. Mast: „The Reactions of the Flagellate Peranema". Journal of animal behavior 1912, Vol. II.

gegebenen Bedingungen bestehender Zustand oder Vorgang sich unter dem Einflusse des Reizes ändert. Aber das wäre eine ziemlich selbstverständliche Tatsache, die wir von vornherein erwarten müssen, denn die Reize sind Änderungen in den Lebensbedingungen und wenn sich die Bedingungen eines Systems ändern, so muß sich auch der Zustand des Systems oder das Geschehen im System ändern. Indessen hier kommt es vielmehr darauf an, einerseits den bestehenden Zustand oder Vorgang selbst und andererseits auch die Änderung, die er unter dem Einflusse des Reizes erfährt, genauer zu charakterisieren. Für beides geben uns die angeführten Fälle von Reizwirkungen ebenfalls die ersten Hinweise.

In allen Beispielen spielt sich der Lebensvorgang, bevor der Reiz einsetzt, mit einer gleichmäßigen Stetigkeit ab und bleibt, solange kein Reiz wirkt, an Geschwindigkeit des Ablaufs anscheinend unverändert. Dabei ist allerdings die allmähliche Änderung nicht zu übersehen, die in der Entwicklung gegeben ist und die uns speziell das Beispiel des Seeigels vor Augen führt, in dem sich die Entwicklung sichtbar vollzieht. Im Moment der Einwirkung des Reizes ändert sich aber in allen unseren Beispielen sofort das Verhältnis. Die vorher bestehende gleichmäßige Ruhe im Ablauf des Lebensprozesses wird durch den Reiz gestört. Die Geschwindigkeit des Ablaufs wird verändert, und zwar entweder beschleunigt oder verzögert, so daß die spezifischen Lebensäußerungen des jedesmaligen Objektes entweder in erhöhtem oder in vermindertem Grade zum Ausdruck kommen. Wir wollen hier den Lebensvorgang mit den Methoden der chemischen Untersuchung und unter der Form eines Stoffwechsels betrachten. Wir könnten ihn ebensogut mit anderen Indikatoren darstellen unter der Form eines Energieumsatzes oder einer Formveränderung des lebendigen Systems. In allen Fällen würde es sich um den gleichen einheitlichen Vorgang handeln, und nur die Indikatoren, mit denen wir ihn sinnlich wahrnehmbar machen, sowie die Symbole, mit denen wir ihn darstellen, wären dabei verschieden. Indessen die Mittel und Symbole der chemischen Untersuchungs- und Darstellungsweise reichen unverhältnismäßig viel tiefer als die der energetischen und morphologischen Darstellungsmethode und gestatten die Dinge bis in die feinsten Vorgänge hinein zu differenzieren. Deshalb eignen sich die chemisch-molekularen Symbole am meisten für die Darstellung des Lebensvorgangs. Wenn wir also den Lebensvorgang unter der Form eines Stoffwechsels betrachten, dann würden uns die angeführten Beispiele dazu veranlassen, einen „Ruhestoffwechsel“ einem „Reizstoffwechsel“ gegenüber zu stellen.

B. Ruhestoffwechsel und Reizstoffwechsel.

Der Begriff des Ruhestoffwechsels bedarf einer näheren Kennzeichnung. Bei genauerem Zusehen müssen wir uns nämlich sagen, daß dieser so vielfach verwendete Begriff nur eine Abstraktion vorstellt, die in strenger Weise nirgends realisiert ist. Ein Ruhestoffwechsel im strengen Sinne existiert nicht in der Natur, weil es keine Zelle gibt, die in mathematischem Sinne auch nur zwei Zeitmomente

hintereinander unter gleichen Bedingungen stände. Stellen wir uns eine einzeln lebende Zelle einfachster Art vor, die in einem flüssigen Nährmedium lebt, und denken wir uns ihren Körper mitsamt ihrer Umgebung so stark vergrößert, daß die einzelnen Moleküle und Atome die Größe von Geschütz- und Gewehrkugeln besäßen, so würde die Grenze zwischen Zelle und Medium einen Schlachtfelde gleichen, auf dem andauernd das heftigste Bombardement stattfindet. Der aus dem Medium auf die Zelle eindringende Kugelregen von Nahrungs- und Sauerstoffmolekülen würde bald hier bald dort eine Explosion der in der Zelle vorhandenen Munitionsdepots im Gefolge haben, und die Explosionen würden gewaltige Breschen reißen, durch die wieder neue Kugelmassen eindringen könnten. Andererseits würden die Trümmer der explodierenden Moleküle bald hier bald dort in das Medium hinausgeschleudert werden, und bald an dieser bald an jener Partie der Grenze den andrängenden Kugelregen ablenken. Von einer Ruhe oder auch nur von einer Gleichmäßigkeit dieses wilden Getümmels an der ganzen Grenze zwischen Zelle und Medium wäre gar keine Rede. Für den menschlichen Geist, der ja, mag man ihn noch so erhaben über der Körperwelt stehend wähnen, doch immer an die Erfahrung gebunden bleibt und auch bei seinem höchsten Fluge nie ganz vom konkreten Objekte loskommt, ich sage, für den menschlichen Geist ist es außerordentlich zweckmäßig, wenn er sich die kleinen winzigen Vorgänge, die in ihren mikroskopischen Dimensionen seiner optischen Anschauung unzugänglich sind, vergrößert denkt und so übersetzt in diejenige Sprache, die dem ganzen menschlichen Denken am vertrautesten ist, d. h. in das Gebiet der optisch-körperlichen Vorstellungen. Diese Methode trägt viel zur Erlangung von Klarheit bei. Auf ihr beruht die Stärke aller molekularen und atomistischen Theorien in der Naturwissenschaft, und so zeigt sie uns auch hier, daß selbst in vollkommen ruhigen Zeiträumen andauernd bald hier bald dort der Zellkörper lokalen Reizwirkungen ausgesetzt ist. Der Begriff des „Ruhestoffwechsels" im strengen Sinne ist eine Fiktion.

Dennoch kann der Begriff des Ruhestoffwechsels als Abstraktion eine Bedeutung erlangen, wenn wir ihn in bestimmter Weise präzisieren und einengen. Wir dürfen nur den Begriff des Ruhestoffwechsels nicht anwenden auf zu kurze Zeiträume und auf zu kleine Raumverhältnisse. Vermeiden wir das, dann ergeben die fortdauernden lokalen und temporären Reizwirkungen einen Mittelwert, den wir als Ruhestoffwechsel bezeichnen können, obwohl er sich aufbaut aus zahllosen, kleinen unterschwelligen Reizwirkungen. Da jedoch schwache Reize, wie wir bereits sahen, die Eigenschaft haben, daß sie bei dauernder Einwirkung eine Anpassung des lebendigen Systems an den Reiz zur Folge haben, so daß der Reiz zur Lebensbedingung für diesen Zustand des lebendigen Systems wird, so gestatten sie auch die dauernde Fortexistenz des Lebensvorganges in dieser durch die dauernde Reizeinwirkung bedingten Form. Demnach würde auch das, was wir als Ruhestoffwechsel zu bezeichnen pflegen, ein Reizstoffwechsel sein, aber ein Reizstoffwechsel, der charakterisiert ist, durch ein dauernd bestehendes „Stoffwechselgleichgewicht".

Das „Stoffwechselgleichgewicht" ist es, was den Ruhestoffwechsel unterscheidet von dem Stoffwechsel, wie er sich unter dem

Einfluß vorübergehender Reize gestaltet, denn jeder vorübergehende Reiz hat die Wirkung, daß er das bestehende Stoffwechselgleichgewicht für kürzere oder längere Zeit stört. Diese Störung des Stoffwechselgleichgewichts ist es, die wir daher dem „Ruhestoffwechsel" gegenüber als „Reizstoffwechsel" bezeichnen können. In diesem Sinne, aber nur in diesem stehen beide Begriffe einander gegenüber und sind für die Charakterisierung der Vorgänge in einem lebendigen System zu verwenden. Der Begriff des Reizstoffwechsels muß stets in Relation zu dem Begriff des durch ein Stoffwechselgleichgewicht charakterisierten, dauernd bestehenden Ruhestoffwechsels stehen, so wie der Begriff des Reizes immer nur in Relation anf den Begriff der jeweilig bestehenden Lebensbedingungen definiert werden kann.

Indessen auch der Begriff des Stoffwechselgleichgewichts bedarf noch einer genaueren Fixierung und Erläuterung seines Inhalts, ehe wir ihn ohne Bedenken verwenden können. Begriffsbestimmungen haben zwar immer etwas Trockenes und Pedantisches an sich, aber sie bilden die Grnndlage unseres ganzen Denkens und ohne eine scharfe Fixierung ihres Inhalts ist keine Verständigung möglich. Die Geschichte der Theologie und Philosophie bis in die neueste Zeit ist eine einzige lange Reihe von Belegen dafür, wie selbst die hervorragendsten Geister ohne feste Bestimmungen der Begriffe, mit denen sie operieren, dauernd aneinander vorbei denken können, ohne sich zn verständigen. Ohne scharfe Inhaltsdefinition bleibt jeder Begriff ein bloßes Wort, dem der Einzelne nach Maßgabe seiner individuellen Erfahrungen und Anschauungen, mit denen er herantritt, einen anderen Inhalt gibt. Für solche Begriffe gilt Mephistopheles' ironische Bemerkung zum Schüler:

„Mit Worten läßt sich trefflich streiten,
Mit Worten ein System bereiten."

Die Naturwissenschaft bedarf möglichst klarer und scharfer Begriffsbestimmungen, will sie den Ruf der Exaktheit und Präzision, den sie sich erworben hat, nicht einbüßen. So müssen wir auch die anscheinende Pedanterie trockener Definitionen mit in den Kauf nehmen, wenn wir tiefer in die Erkenntnis des frischen Getriebes konkreter Verhältnisse eindringen wollen. Bei dem Begriff des Stoffwechselgleichgewichts aber handelt es sich um einen der wichtigsten Begriffe der Physiologie.

Die Berechtigung, von einem Stoffwechselgleichgewicht zu sprechen, leitet sich her aus den Stoffwechseluntersuchungen am Säugetier. Es hat sich aus den klassischen Arbeiten des vorigen Jahrhunderts bekanntlich ergeben, daß von einer bestimmten Nahrungsmenge an aufwärts beim erwachsenen Säugetierkörper, wenn er sich in Ruhe befindet, die Einnahmen und Ausgaben an Elementarstoffen einander gleich sind. Was innerhalb eines längeren Zeitraums an Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel, Phosphor usw. mit der Nahrung und Atmungsluft aufgenommen wird, das erscheint in gleicher Menge der Atome, nur in anderer gegenseitiger Bindung, wieder in den Ausscheidungsprodukten des Körpers. Dem entspricht im kalorimetrischen Experiment das Gleichgewicht des Energiewechsels. Wenn aber für den gesamten Zellenstaat ein Stoffwechselgleichgewicht besteht, so ist es klar, daß das gleiche für die einzelne Zelle gelten muß, d. h. für alle lebendige Substanz. Die Mengenverhältnisse der aufgenommenen

Nahrungsstoffe und der ausgeschiedenen Stoffwechselprodukte sind jedoch nur ein Maßstab für den Stoffwechsel. Wir wissen, daß die ersteren verbraucht werden zum Aufbau neuer lebendiger Substanz und daß die letzteren herrühren aus dem Zerfall vorhandener lebendiger Substanz, denn wir finden in der lebendigen Substanz, wie besonders deutlich die Pflanze zeigt, komplizierte Eiweißverbindungen, die aus den einfacheren Stoffen der Nahrung aufgebaut werden und wieder in einfachere Stoffe zerfallen. So bilden die Aufbauprozesse und die Zerfallsprozesse die beiden großen Phasen des Stoffwechsels, die wir mit Hering [1]) kurz als „Assimilation" und „Dissimilation" zu bezeichnen pflegen. „Assimilation" und „Dissimilation" soll nichts weiter heißen, als die Summe sämtlicher Aufbau- und Abbauprozesse lebendiger Substanz. Es ist dann klar, daß das Stoffwechselgleichgewicht darin besteht, daß Assimilation und Dissimilation in der Gesamtheit gleich sind. Der Bruch A : D, d. h. das Verhältnis der Summe sämtlicher Assimilationsprozesse zur Summe sämtlicher Dissimilationsprozesse ist ein Faktor von fundamentaler Bedeutung für den Ablauf des Lebensvorganges, denn durch seine Größe ist jede einzelne Lebensäußerung und das ganze Fortbestehen des Lebens bedingt. Ich habe daher den Bruch A : D als „Biotonus" [2]) bezeichnet. Das Stoffwechselgleichgewicht wäre demnach dadurch charakterisiert, daß der Biotonus eines lebendigen Systems = 1 wäre. Das wäre der Ruhestoffwechsel des Systems. Sein Reizstoffwechsel bestände dann in einer Veränderung dieser Größe des Biotonus. Aber ist der Zustand der lebendigen Substanz in dem der Biotonus = 1 ist, wirklich jemals in strenger Weise realisiert?

Man hat, als man den Begriff des Stoffwechselgleichgewichts konzipierte, einen Faktor nicht berücksichtigt, der überall mit in die Rechnung eintritt, das ist die Entwicklung. Die Entwicklungsveränderungen können sich zwar schneller oder langsamer abspielen, sie fehlen aber nie, solange der Organismus lebt. Infolgedessen ist auch niemals ein Stoffwechselgleichgewicht in mathematischer Strenge vorhanden und wir arbeiten hier wieder mit einem Begriff, der fehlerhaft ist, weil er eine Abstraktion aus einem zu engen Erfahrungskreise vorstellt. Aber ein Fehler, den man kennt, bedeutet keine Gefahr. Wir rechnen auch in der Mathematik bewußt mit Fehlern, ohne daß das Ergebnis darunter leidet. Im vorliegenden Fall haben wir den Begriff des Stoffwechselgleichgewichts gewinnen können, weil wir einen erwachsenen Säugetierkörper nur für eine verhältnismäßig kurze Zeit der Untersuchung unterwarfen. Beim erwachsenen Säugetier vollzieht sich die Entwicklung sehr langsam, so daß die Veränderungen innerhalb des relativ kurzen Zeitraums der Untersuchung nicht nachweisbar sind. Wären wir in der Lage, einen Stoffwechsel- oder Kalorimeterversuch am erwachsenen Säugetier über Jahrzehnte hin auszudehnen, so würden wir sehen, daß die Einnahmen am Ende des Versuches andere sind, als am Anfang, und das gleiche gilt für die Ausgaben.

1) E. Hering, Zur Theorie der Vorgänge in der lebendigen Substanz. In Lotos, Bd. IX. Prag 1888.

2) Max Verworn, Allgemeine Physiologie. Ein Grundriß der Lehre vom Leben. 5. Aufl. Jena 1909.

Bei der Entwicklung der Eizelle vollzieht sich dasselbe viel schneller. Der Organismus, welcher wächst, läßt ohne weiteres erkennen, daß die Menge der ausgeschiedenen Zerfallsprodukte nicht gleich der Menge der aufgenommenen Nahrungstoffe sein kann. Wäre der Biotonus dauernd $= 1$, dann würde der Organismus nicht wachsen. Wir können also vom Stoffwechselgleichgewicht nur sprechen, wenn wir dabei einen Zeitraum im Auge haben, in dem die Entwicklungsveränderungen sich unmerklich langsam vollziehen, so daß der durch sie bedingte Fehler unendlich klein ist. Das ist für verschiedene lebendige Systeme ein sehr verschieden langer Zeitraum. Es muß also immer eine Relation auf das gegebene lebendige System Berücksichtigung finden. Nur mit dieser Einschränkung können wir den Begriff des Stoffwechselgleichgewichts ohne Bedenken verwenden. Aber in dieser Form ist er für uns ein wertvoller Begriff.

Mit diesem selben Vorbehalt ist auch der Begriff des Reizstoffwechsels zu definieren. Der Reizstoffwechsel ist dann eine Störung des Ruhestoffwechsels, d. h. eine Störung des Stoffwechselgleichgewichts unter dem Einfluß der Reize.

C. Die primären Reizwirkungen.

Hier entsteht nun die Frage, ob und wieweit diese Störungen des Ruhestoffwechsels, welche die Reize hervorrufen, einer Gesetzmäßigkeit unterliegen, die sich in einer allgemeinen Fassung formulieren läßt.

Von vornherein ist die Zahl der möglichen Fälle noch größer, als die Zahl der verschiedenen Formen lebendiger Substanz, denn jedes lebendige System mit seinen spezifischen Eigenschaften kann in seinem Stoffwechselgleichgewicht nach verschiedenen Richtungen hin eine Störung erfahren. Daraus resultiert eine unabsehbare Mannigfaltigkeit von Reizwirkungen. Fragen wir aber, nach welchen Richtungen sich der spezifische Ruhestoffwechsel eines gegebenen lebendigen Systems unter dem Einfluß eines Reizes ändern kann, so finden wir ein verhältnismäßig einfaches Schema der allgemeinen Reizwirkungen.

Alles Geschehen an einem Orte kann sich ändern nach Geschwindigkeit und Art, d. h. in quantitativer und in qualitativer Hinsicht. So kann auch der spezifische Lebensvorgang eines Systems durch den Reiz verändert werden einerseits in der Geschwindigkeit, andererseits in der Art seines Ablaufs.

1. Die Geschwindigkeitsänderungen des Lebensvorganges: Erregung und Lähmung.

Die überwiegende Masse aller vorübergehenden Reizwirkungen besteht in Geschwindigkeitsänderungen des Lebensvorganges und zwar, wie uns die eingangs angeführten Beispiele zeigen, entweder in einer Beschleunigung oder in einer Verzögerung seines Ablaufs. Die erstere kommt in einer Verstärkung oder Steigerung, die letztere in einer Abschwächung oder Unterdrückung der spezifischen Leistungen des lebendigen Systems zum Ausdruck. Die Reize wirken in diesem

Fall wie Katalysatoren bei chemischen Prozessen. Nach OSTWALDS[1]) bekannter Definition der Katalyse ist „ein Katalysator jeder Stoff, der ohne im Endprodukt einer chemischen Reaktion zu erscheinen, ihre Geschwindigkeit verändert". Wir können daher diese Gruppe von Reizen und Reizwirkungen auch als katalytische Reize und Reizwirkungen bezeichnen. Handelt es sich bei einer Reizwirkung um eine Beschleunigung, so sprechen wir physiologisch von einer Erregung, handelt es sich um eine Verzögerung des spezifischen Lebensvorganges, so sprechen wir von einer Lähmung.

Die Begriffe „Erregung" und „Lähmung" sind also rein empirisch gewonnene Begriffe. Sie bezeichnen durchaus reale Dinge, denn sie sind eben nichts weiter, als die unter dem Einfluß der Reize direkt zu konstatierenden Geschwindigkeitsänderungen der ebenso direkt wahrnehmbaren Leistungen eines Systems. Ich betone diese Tatsache nur deswegen so scharf, weil CREMER[2]) jüngst die merkwürdige Ansicht geäußert hat, daß ich in die Definition des Erregungsbegriffs hypothetische Vorgänge eingeführt hätte. Für mich ist die Erregung immer nur eine Beschleunigung oder Intensitätsänderung der spezifischen Leistungen eines lebendigen Systems gewesen und als solche ein in jedem Augenblick zu konstatierender Vorgang ohne irgendein hypothetisches Element[3]). Faßt man freilich, wie CREMER geneigt zu sein scheint, den Erregungsvorgang als etwas Absolutes auf, als einen geheimnisvollen Proceß sui generis, der dem Ruhestoffwechsel als etwas Selbständiges völlig fremd gegenüber steht, so bleibt er allerdings vollkommen unverständlich, weil er dann sinnlos ist. Erregung als absoluter Vorgang ist nichts als ein inhaltloses Wort. Erregung und Lähmung sind immer relative Begriffe und gewinnen daher überhaupt nur einen Inhalt, wenn man sie näher bestimmt durch Angabe des Vorgangs, der erregt oder gelähmt wird. Dieser Vorgang ist der spezifische Lebensvorgang eines gegebenen Systems. Nur in Relation auf diesen haben die beiden Begriffe einen Sinn. Der Begriff des Lebensvorgangs ist aber ein direkt aus der Erfahrung geschöpfter Begriff. Mag es sich dabei um einen noch so komplexen und noch so schwierig analysierbaren Vorgang handeln, jedenfalls enthält er an sich ebensowenig etwas Hypothetisches, wie der Vorgang der Verbrennung von Kohlenstoff zu Kohlensäure oder der Vorgang des Umlaufs der Erde um die Sonne. Er ist durchaus tatsächlich und wirklich zu konstatieren. Eine ganz andere Frage ist es, wie wir uns den Mechanismus des Lebensvorganges denken sollen. Bei der Analyse dieses Mechanismus werden wir für absehbare Zeit allerdings wohl nicht ohne Hypothese auskommen können. Aber diese Hypothesen kommen für die Definition des Erregungsbegriffes gar nicht in

1) W. OSTWALD, Über Katalyse. Verhandl. d. Ges. deutscher Naturf. u. Ärzte zu Hamburg 1901.

2) CREMER, Die allgemeine Physiologie des Nerven. In NAGELS Handbuch der Physiologie des Menschen, Bd. IV. Braunschweig 1909.

3) Als solche habe ich sie bereits in der ersten Auflage meiner „Allgemeinen Physiologie" im Jahre 1895 scharf und klar definiert, als ich bei der Formulierung der allgemeinen Reizgesetze sagte: „Erregung ist jede Steigerung, sei es einzelner, sei es aller Lebenserscheinungen" und „Lähmung ist jede Herabsetzung einzelner oder aller Lebenserscheinungen".

Betracht, sondern werden höchstens bei der feineren Analyse des Erregungsvorganges beachtenswert sein.

2. Die spezifische Energie der lebendigen Substanz.

Wenn wir in jeder Erregung und Lähmung, die ein Reiz hervorruft, eine Geschwindigkeitsänderung des spezifischen Lebensvorganges eines gegebenen Systems erblicken müssen, so bringt diese Tatsache das gleiche zum Ausdruck, was JOHANNES MÜLLER als „die spezifische Energie" des Systems bezeichnet hat, und kleidet den Satz von der spezifischen Energie insofern noch in eine allgemeinere Form, als dabei nicht nur die Steigerung der spezifischen Leistung, sondern auch ihre Herabdrückung durch die Reize mit einbezogen ist. JOHANNES MÜLLERS Lehre von der spezifischen Energie der lebendigen Substanz ist zu allen Zeiten ein Gegenstand lebhaften Streites gewesen. Wenn ich hier von der spezifischen Energie der lebendigen Substanz spreche, so ist zwar der Ausdruck „lebendige Substanz" von JOHANNES MÜLLER selbst nicht gebraucht worden, wohl aber hat JOHANNES MÜLLER, wie wir sahen, bereits die Tatsache der spezifischen Energie aller lebendigen Systeme gekannt, denn er exemplifiziert z. B. ausdrücklich auf den Muskel und sagt dann: „so ist es durchgängig mit allen organischen Reaktionen". Daß speziell die Lehre von den spezifischen „Sinnesenergien" in den Vordergrund des Streites um die spezifische Energie der lebendigen Substanz getreten ist, liegt lediglich an dem besonderen erkenntnistheoretischen Interesse, das sich an die Tatsache der spezifischen Energie unserer „Sinnessubstanzen" knüpft. Der Streit um diesen speziellen Fall ist noch heute nicht zur Ruhe gekommen[1]). Je nach dem philosophischen Standpunkt hat man die Existenz spezifischer Sinnesenergien anerkannt oder bestritten. Ein solcher Streit ist für jemanden, der mit den allgemeinen Wirkungen der Reize physiologisch vertraut ist, vollkommen gegenstandslos. Wie alle lebendige Substanz, so haben selbstverständlich auch die „Sinnessubstanzen" ihre spezifische Energie, d. h. sie können durch Reize zu einer Beschleunigung oder Verlangsamung ihrer spezifischen Kette von Stoffwechselprozessen und Energieumsetzungen veranlaßt werden. Die „spezifische Energie" der „Sinnessubstanzen" in diesem Sinne ist ebenso wie die aller anderen lebendigen Substanzen eine Tatsache. Da aber die psychische Leistung dieser „Sinnessubstanzen", worunter wir nicht nur die peripherischen, sondern speziell auch die zentralen Teile verstehen, abhängig ist von ihrem spezifischen Lebensvorgang, so muß selbstverständlich auch die Erregung oder Unterdrückung der spezifischen Sinnesempfindungen durch adäquate und inadäquate Reize hervorgebracht werden können, mag man nun die Beziehung des physischen zum psychischen Geschehen sich denken wie man will. Strittig kann nur die Frage sein, wo die Grenzen des Gültigkeitsbereichs für den Satz von der spezifischen Energie der lebendigen Substanzen gelegen sind. Diese Frage aber soll uns erst beschäftigen, wenn wir das Geschehen in der leben-

1) Vgl. RUDOLF WEINMANN, Die Lehre von den spezifischen Sinnesenergien. Hamburg 1895. — Ferner: EUGEN MINKOWSKI, Zur MÜLLERschen Lehre von den spezifischen Sinnesenergien. In Zeitschr. f. Sinnesphysiologie 1911, Bd. XLV.

digen Substanz, das sich unter dem Einfluß der Reize abspielt, etwas weiter analysiert haben. Wir werden daher später diese letztere Frage eingehender untersuchen. Aber schon hier müssen wir eine Tatsache verzeichnen, die bei oberflächlicher Betrachtung den Gültigkeitsbereich des Satzes von der spezifischen Energie der lebendigen Substanz einzuschränken scheint.

D. Die sekundären Reizwirkungen.

1. Die metamorphotischen Reizwirkungen.

Den Reizwirkungen, die in einer bloßen Geschwindigkeitsänderung des spezifischen Lebensprozesses eines Systems zum Ausdruck kommen, steht eine andere Grnppe von Reizwirkungen gegenüber, bei der die Reize zu qualitativen Veränderungen des spezifischen Lebensvorganges führen. Der Ruhestoffwechsel wird in diesen Fällen durch den Reiz in neue Bahnen gelenkt, so daß Prozesse in dem chemischen Geschehen der Zelle auftreten, die ihr unter gewöhnlichen Verhältnissen fremd sind. Diese Gruppe von Reizwirkungen, die ich als metamorphotische Reizwirkungen bezeichnen möchte, beobachten wir hauptsächlich überall da, wo schwache Reize dauernd auf lebendige Systeme einwirken. Vor allem sind es schwache chemische Reize, die im Lebensgetriebe des Zellenstaates oft lange Zeit wirksam sind oder häufig wiederkehren, wie beim Menschen der Alkohol und andere Gifte oder die Stoffwechselprodukte von Bakterien usw. Die ganze große Zahl der chronischen Krankheiten gehört in diese Gruppe von Reizwirkungen, denn Krankheit ist nichts weiter als Reizwirkung. Krankheit ist Leben unter veränderten Lebensbedingungen; veränderte Lebensbedingungen aber sind Reize. Aus dieser einfachen und klaren Tatsache ergibt sich die ungeheure Bedeutung, welche die Kenntnis der allgemeinen Gesetze der Reizphysiologie für die Pathologie besitzt. Der Pathologe muß in allererster Linie mit den allgemeinen Wirkungen der Reize so tief wie irgend möglich vertraut sein, wenn er nicht in einer äußerlichen Symptomatologie oder in einer bloßen histologischen Morphologie stecken bleiben will, denn das eigentliche Objekt, mit dem er es immer und überall zu tun hat, sind die Wirkungen von Reizen auf lebendige Systeme. Trotz dieses großen Interesses für die Pathologie sind aber gerade die qualitativen Änderungen des normalen Lebensvorganges unter dem Einfluß chronisch einwirkender Reize bisher noch am wenigsten analysiert. Hier haben wir von der pathologischen Forschung, der allein das gewaltige Erfahrungsmaterial zur Verfügung steht, für die Zukunft noch viel zu erwarten, wenn sich nur die Pathologie erst überall entschließt, neben der allein herrschenden histologischen Richtung auch eine experimentell physiologische Forschungsarbeit genügend zu pflegen. Allerdings handelt es sich bei den qualitativen Änderungen des Lebensvorganges durch chronische Reize um viel kompliziertere Probleme, als bei den akuten Wirkungen vorübergehender Reize, die nur in einfachen Geschwindigkeitsänderungen des spezifischen Lebensvorganges bestehen, und eine Aufklärung der ersteren ist immer nur zu erwarten, wenn man mit einer möglichst tiefgehenden Kenntnis der letzteren an sie herantritt.

denn es bestehen, wie sich sogleich zeigen wird, zwischen beiden Gruppen die engsten Beziehungen.

Wenn wir die Wirkung kurzdauernder katalytischer Reize etwas näher ansehen, die nur eine Geschwindigkeitsänderung des spezifischen Geschehens in einem lebendigen System hervorrufen, so zeigt sich die interessante Tatsache, daß bei dem Erregungsvorgang nicht immer der gesamte Stoffwechsel der Zelle eine merkliche Beschleunigung erfährt, sondern daß ganz vorwiegend gewisse Partialprozesse desselben betroffen werden. Das erscheint um so auffälliger, als man bei der engen Korrelation, in der sämtliche einzelnen Glieder der Stoffwechselkette untereinander stehen, eigentlich erwarten sollte, daß die Geschwindigkeitsänderung eines Gliedes auch entsprechende Änderungen in anderen Gliedern der Kette im Gefolge hätte. Daß es aber tatsächlich Fälle gibt, in denen sich die ganz überwiegende Beeinflussung des Ablaufs eines speziellen Partialprozesses durch den Reiz in exakter Weise nachweisen läßt, lehrt das letzte der eingangs angeführten Beispiele, der Fall, in dem die spezifische Leistung des Muskels durch die adaequaten Reize der nervösen Impulse längere Zeit hindurch erregt wird. Seit den klassischen Untersuchungen, die Fick und Wislicenus[1]) an sich selbst und Voit[2]) am Hunde ausgeführt haben, wissen wir, daß die funktionelle Beanspruchung des Muskels den Stickstoffwechsel im wesentlichen zunächst unberührt läßt und nur den Umsatz in den stickstoffreien Gruppen der lebendigen Substanz bedeutend beschleunigt. Das ist eine Erkenntnis von einer Tragweite, die bisher noch immer nicht genügend gewürdigt worden ist. Diese Tatsache hat nicht nur ein besonderes Interesse für die viel umstrittene Frage nach der Quelle der Muskelenergie, sondern sie läßt uns auch einen tiefen Einblick in das Stoffwechselgetriebe der lebendigen Substanz gewinnen. Sie zeigt uns, daß das komplexe System der einzelnen Partialglieder des Stoffwechsels auch seitwärts abzweigende Glieder besitzt, die verändert werden können, ohne daß damit unmittelbar eine gleich intensive Änderung anderer Glieder verbunden wäre, und sie zeigt uns ferner, daß in dem verzweigten Komplex von einzelnen Gliedern bestimmte Partialglieder sich durch eine größere Labilität auszeichnen als andere. Im vorliegenden Falle erscheinen die Glieder des Systems, die den Stickstoffwechsel bedingen, relativ fest und stabil, die Seitenglieder, welche bei der funktionellen Beanspruchung des Muskels durch den Reiz berührt werden, dagegen besonders labil. Ich möchte hier nur im Vorbeigehen erwähnen, daß auf einem ganz anderen Gebiet, für ganz andere Verhältnisse und durch ganz andere Erfahrungen und Erwägungen geleitet Ehrlich[3]) bekanntlich in seiner Seitenkettentheorie

1) Fick u. Wislicenus, Über die Entstehung der Muskelkraft. Vierteljahrsschrift d. Züricher naturforsch. Gesellsch. 1865, Bd. X.

2) Voit, Über die Entwicklung der Lehre der Quelle der Muskelkraft und einiger Teile der Ernährung seit 25 Jahren. Zeitschr f. Biologie 1870, Bd. VI. — Physiologie des allgemeinen Stoffwechsels und der Ernährung. In Hermanns Handbuch der Physiologie 1881, Bd. VI.

3) Paul Ehrlich, Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Eine farbenanalytische Studie. Berlin 1885. — Vgl. ferner: L. Aschoff, Ehrlichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Zusammenfassende Darstellung. Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1902, Bd. I.

zu ganz analogen Anschauungen gekommen ist. Um daher für diejenigen Reize einen kurzen Ausdruck zu haben, bei denen es sich speziell um Geschwindigkeitsänderungen der labilen Partialprozesse handelt, mit denen die spezifische Leistung des betreffenden Systems verknüpft ist, habe ich sie als „funktionelle Reize" bezeichnet und ihnen als „zytoplastische Reize" diejenigen gegenübergestellt, bei denen die Geschwindigkeitsänderung sich in tiefergehender Weise auf alle Partialprozesse, also auch auf die stabileren Prozesse des Stickstoffumsatzes erstreckt und einerseits bis zum vollständigen Zerfall, andererseits bis zur völligen Neubildung lebendiger Substanz führt[1]). Zur ersteren Gruppe gehören alle adäquaten Reize innerhalb gewisser Zeit- und Intensitätsgrenzen und die meisten kurzdauernden inadäquaten Reize, solange sie gewisse Intensitätsgrenzen nicht übersteigen. Zur letzteren Gruppe gehören im allgemeinen die länger dauernden und stärkeren adäquaten und inadäquaten Reize, wie extreme Temperaturen, stärkere elektrische Ströme, andauernde Veränderungen der Nahrungs-, Wasser- und Sauerstoffversorgung, längere oder stärkere Einwirkung fremder chemischer Stoffe usw.

2. Die Beziehungen der katalytischen zu den metamorphotischen Reizwirkungen.

Die größere Labilität einzelner Partialglieder des Stoffwechsels ist eine Tatsache. Es wäre aber bei der engen Korrelation der einzelnen Partialprozesse doch sehr auffallend, wenn wirklich ausschließlich ein einziger Partialprozeß oder eine kleine Gruppe von solchen eine beträchtliche Geschwindigkeitsänderung erfahren könnte, ohne daß der Ablauf der übrigen Prozesse auch nur im geringsten dadurch beeinflußt würde. Eine solche absolute Unabhängigkeit aller übrigen Partialprozesse von dem einen durch den funktionellen Reiz beeinflußten Prozeß wäre besonders bei etwas längerem Bestehen und größerem Umfang der Geschwindigkeitsänderung des betreffenden Prozesses schon aus dem Grunde nicht zu verstehen, weil die einzelnen Partialprozesse in hohem Grade von den Mengenverhältnissen der einzelnen chemischen Stoffe abhängig sind, die das System der lebendigen Substanz zusammensetzen. Der Ablauf der einzelnen Partialprozesse in diesem System ist auf die feinste Weise in seiner Geschwindigkeit und seinem Umfang abgestimmt auf die relativen Mengenverhältnisse der einzelnen Stoffe. Mit der Geschwindigkeitsänderung eines einzelnen Partialprozesses aber würde dieses relative Mengenverhältnis beträchtliche Störungen erfahren, denn sowohl die größeren Mengen der Zerfallsprodukte, als auch die stärkere Zufuhr der Ersatzstoffe würde dazu führen, daß die in den anderen Partialprozessen miteinander reagierenden Moleküle in ganz anderer Häufigkeit während der Zeiteinheit miteinander zusammentreffen würden, so daß auch diese Prozesse eine gewisse Geschwindigkeitsänderung erfahren müßten, die bei längerer Dauer der Beanspruchung des funktionellen Teils des Stoffwechsels sich deutlich bemerkbar machen müßte.

1) Max Verworn, Die Biogenhypothese. Eine kritisch-experimentelle Studie über die Vorgänge in der lebendigen Substanz. Jena 1903.

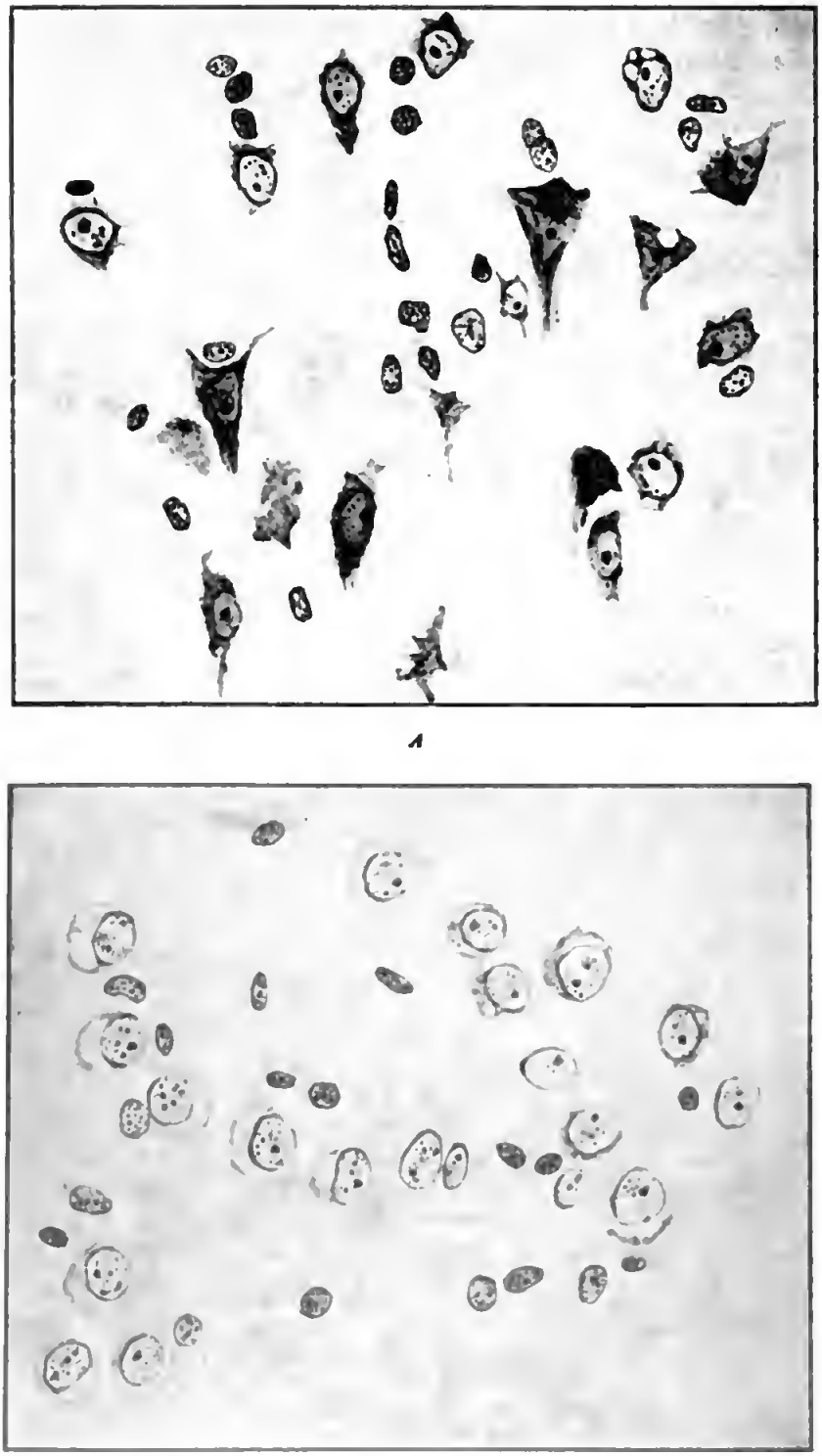
In der Tat ist nun gerade für den vorhin angeführten Fall der funktionellen Beanspruchung des Muskels der Nachweis geführt worden, daß eine länger dauernde Steigerung des funktionellen Stoffwechsels auch eine, allerdings viel geringere Steigerung des zytoplastischen Stoffwechsels in seiner Gesamtheit zur Folge hat. ARGUTINSKY[1]) hat schon 1890 in PFLÜGERS Laboratorium an sich selbst gezeigt, daß nach einem langen Spaziergange in bergiger Gegend eine nicht unbedeutende Steigerung der Stickstoffausscheidung im Harn bemerkbar wird, die sich auf die folgenden 2—3 Tage verteilt. Diese Vermehrung des Stickstoffumsatzes hat zwar in ihrer Gesamtheit nicht annähernd die Größe, welche der Vermehrung des Umsatzes der stickstoffreien Stoffe entspricht, aber sie ist doch immerhin vorhanden nnd zeigt nns somit, daß auch der funktionelle Stoffwechsel nicht ohne sekundäre Folgen für den gesamten zytoplastischen Stoffwechsel eine dauernde Erregung erfahren kann..

Auf noch viel auffälligere Weise kommt aber dieselbe Tatsache zum Ausdruck in der sichtbaren Volumenveränderung eines lebendigen Systems bei länger dauernder funktioneller Beanspruchung. Gerade für den Muskel ist seit alter Zeit allgemein bekannt, daß er bei häufiger funktioneller Erregung durch seine adäquaten nervösen Impulse, d. h. bei dauernder Übung an Masse beträchtlich zunimmt, während er bei Mangel an Tätigkeit mehr nnd mehr an Masse verliert. Eine solche Aktivitätshypertrophie unter dem Einfluß funktioneller Reize und eine solche Inaktivitätsatrophie bei Fortfall der funktionellen Erregungen ist aber allgemein bei den verschiedensten Gewebearten unseres Körpers zu beobachten. Wir kennen sie z. B. von den Drüsen, wir kennen sie von der Haut und wir kennen sie auch von den Elementen des Nervensystems. BERGER[2]) konnte z. B. feststellen, daß die Ganglienzellen der Sehsphäre auf der Großhirnrinde bei neugeborenen Hunden nur dann ihre volle Massenentwicklung erlangen, wenn ihnen vom Auge her durch den adäqnaten Lichtreiz dauernd funktionelle Erregungen vermittelt werden, daß sie aber stets auf einem embryonalen Stadium ihrer Ausbildung verharren, wenn man die Lichtreize nach Möglichkeit ausschließt (Fig. 14). Die zytoplastische Massenzunahme des einzelnen Neuronkörpers unter dem Einfluß funktioneller Reize ist aber eine Tatsache von fundamentaler Bedeutung für das ganze Geschehen im Nervensystem. Sie bildet die physiologische Grundlage des Ausschleifens der Bahnen, die wiederum die Bedingung für alles Lernen und alles Gedächtnis und alle abstrakte Begriffsbildung ist[3]), denn mit der Massenzunahme des Ganglienzellkörpers ist auch zugleich eine Steigerung seiner spezifischen Leistung und eine Erhöhung seiner Entladungsintensität bei funktioneller Beanspruchung verbunden.

1) ARGUTINSKY, Muskelarbeit und Stickstoffumsatz. In Pflügers Archiv 1890, Bd. 46.

2) BERGER, Experimentell anatomische Studien über die durch den Mangel optischer Reize veranlaßten Entwicklungshemmungen im Occipitallappen des Hundes und der Katze. Archiv f. Psychiatrie 1909, Bd. XXXIII.

3) MAX VERWORN, Die zellularphysiologische Grundlage des Gedächtnisses. Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1907, Bd. VI. — Die zellularphysiologischen Grundlagen des Abstraktionsprozesses. Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1912, Bd XIV.



A

B

Fig. 14. Ganglienzellen aus der Sehsphäre des Hundes. *A* von einem normalen, sehenden Hunde; *B* von einem gleichalterigen Hunde, dem die Augenlider nach der Geburt vernäht waren. Nach BERGER.

Die Tatsache der Massenzunahme unter dem Einfluß erregender Reize deckt uns nun aber auch Beziehungen auf zwischen der Gruppe der lediglich katalytischen Reizwirkungen, die in bloßen Geschwindigkeitsänderungen des spezifischen Lebensvorganges bestehen, und der Gruppe der metamorphotischen Reizwirkungen, die in qualitativen Änderungen des Lebensvorganges ihren Ausdruck finden. Eine einfache Überlegung zeigt nämlich, daß aus der Massenzunahme einer Zelle notwendig auch eine qualitative Änderung einzelner Partialprozesse und bei der engen Korrelation aller einzelnen Partialprozesse schließlich eine tiefgehende Änderung des ganzen Stoffwechsels resultieren muß. Ich habe diese Verhältnisse an einer anderen Stelle[1]) bereits ausführlich behandelt und möchte daher in diesem Zusammenhange hier nur kurz darauf hindeuten.

Denken wir daran, daß beim Wachstum einer etwa kugelförmigen Zelle die Oberfläche nur in quadratischer, die Masse aber in kubischer Proportion zunimmt, so liegt es auf der Hand, daß mit fortschreitender Massenzunahme sich die Bedingungen für den Stoffaustausch mit dem Medium für die im Innern gelegenen Zellteile immer ungünstiger gestalten müssen, während sie für die äußeren Partien viel günstiger bleiben. Das muß zu einer immer mehr zunehmenden Differenz in der Geschwindigkeit des Ablaufs der Stoffwechselprozesse zwischen peripherischen und zentralen Teilen führen, welche ihrerseits bei dem feinen Ineinandergreifen der einzelnen Partialprozesse, die sämtlich in der Geschwindigkeit ihres Ablaufs aufeinander abgestimmt sind, mit entsprechenden Veränderungen im Gesamtstoffwechsel verknüpft sein muß. Es wird früher oder später ein Zeitpunkt erreicht, in dem einzelne Partialprozesse einen so geringen Umfang annehmen, daß bestimmte Stoffe, die im Stoffwechsel gebildet werden, und die vorher durch diese Partialprozesse im selben Maße, wie sie entstanden, zersetzt wurden, nicht mehr fortgeschafft werden können und sich in der Zelle als fremdartige Bestandteile anhäufen. Dadurch wird das relative Massenverhältnis der einzelnen Stoffe in der Zelle mehr und mehr verschoben und da der Ablauf chemischer Prozesse dem Massenwirkungsgesetz unterliegt, wird der ganze Stoffwechsel in eine andere Bahn gedrängt, so daß schließlich neue Partialprozesse auftreten, die vorher nicht möglich waren. Dadurch werden wieder die Beziehungen der Zelle zum Medium tiefgehend geändert usf. So ist durch bloße Massenzunahme einer Zelle, wie sie das Wachstum repräsentiert, die Quelle für eine unübersehbare Fülle von Änderungen im Stoffwechselgetriebe der Zelle gegeben, die wir kurz als ihre Entwicklung bezeichnen und die andauernd fortschreiten, bis sie entweder zu einem Zellteilungsvorgang und damit zu einer Korrektur der bestehenden Störungen, oder schließlich zu irreparablen Störungen und damit zum Tode führen.

So ergibt sich eine untrennbare Beziehung zwischen einfacher Massenzunahme und Entwicklung der lebendigen Substanz. Da aber, wie sich gezeigt hat, katalytisch wirkende Reize, die zunächst lediglich eine Geschwindigkeitsänderung einzelner Partialprozesse hervorrufen, bei längerer Dauer oder häufigerer Wiederkehr bereits sekundär eine Massenveränderung des gesamten lebendigen Systems bedingen, so

1) Max Verworn, Allgemeine Physiologie. 5. Aufl., 1909, p. 649—671.

können wir den Schluß nicht abweisen, daß bei dem engen Ineinandergreifen der einzelnen Partialprozesse des Stoffwechsels jede Geschwindigkeitsänderung eines einzelnen Gliedes, wenn sie längere Zeit andauert oder häufiger wiederkehrt, schließlich zu qualitativen Abänderungen des gesamten Stoffwechsels führen muß. Daraus resultiert eine sehr wichtige Abhängigkeit zwischen den katalytischen und den metamorphotischen Reizwirkungen, und es ist nicht unwahrscheinlich, daß die metamorphotischen Reizwirkungen, die wir namentlich bei chronischer Einwirkung schwacher Reize beobachten, sämtlich nur sekundäre Folgen der Geschwindigkeitsänderungen vorstellen, welche einzelne Glieder des Lebensvorganges primär unter ihrem Einfluß erfahren haben.

Es ist vielleicht zweckmäßig, wenn wir uns diese Verhältnisse an einem konkreten Fall klar machen. Ein einfaches Beispiel zeigt die Erstickung. Wenn irgend einem aëroben lebendigen System der Sauerstoff entzogen wird, so ist die Folge eine Lähmung der Oxydationen in ihm. Hier handelt es sich primär nur um eine Geschwindigkeitsänderung, speziell um eine Verzögerung eines Partialprozesses des Lebensvorganges. Indessen der Stoffwechsel geht weiter, der Zerfall der lebendigen Substanz schreitet, wenn auch in langsamerem Tempo, fort, aber er führt zur Anhäufung anderer Produkte. Während vorher bei genügender Sauerstoffzufuhr ein oxydativer Zerfall der stickstoffreien Gruppen bis zu Kohlensäure und Wasser erfolgte, die beide leicht aus der Zelle austreten können, liefert jetzt der anaërobe Zerfall komplexere Produkte mit höherem Kohlenstoffgehalt wie Milchsäure, Fettsäuren, Azeton usw., die schwerer aus der Zelle herausgelangen und sich infolgedessen anhäufen. Diese Erstickungsstoffe üben selbst wieder eine lähmende Wirkung aus usw. So ist der ganze Stoffwechsel in eine perverse Bahn gedrängt. Die Veränderungen in Gewebezellen mit insuffizienter Blutversorgung, wie wir sie unter pathologischen Verhältnissen beobachten, kommen jedenfalls auf dieselbe Weise durch relativen Sauerstoffmangel zustande, indem sich gewisse Produkte unvollkommener Verbrennung anhäufen und sekundäre Stoffwechselveränderungen nach sich ziehen. In analoger Weise dürfte die Anhäufung von Amyloidsubstanz bei der Amyloidmetamorphose, von Kalk bei der Arteriosklerose usw. durch primäre Lähmung einzelner Partialprozesse der betreffenden Zellen entstehen.

Das hier geschilderte Verhältnis der primär nur katalytisch wirkenden Reize zu der Entstehung der metamorphotischen Prozesse legt uns bereits die Unterscheidung von primären und sekundären Reizwirkungen nahe. Wenn sich als allgemeine Tatsache herausstellen sollte, was bisher nur für einzelne Fälle nachgewiesen werden kann, daß die metamorphotischen Prozesse sämtlich nur sekundäre Folgen von primären Geschwindigkeitsänderungen einzelner Partialprozesse des Stoffwechsels sind, dann würden die primären Wirkungen eines jeden Reizes nur in einer Erregung oder Lähmung des direkt betroffenen Teiles bestehen. Ob diese primäre Wirkungsweise für alle Reize allgemein zutrifft, wie man vermuten darf, muß aber erst die Zukunft entscheiden.

3. Sekundäre Erregung und sekundäre Lähmung.

Die metamorphotischen Prozesse stellen nicht die einzigen sekundären Reizwirkungen vor. Schon die Beeinflussung des gesamten zytoplastischen Stoffwechsels bei länger dauernder Erregung seiner funktionellen Partialprozesse kann als eine sekundäre Reizwirkung, also als eine mittelbare Folge der Reize aufgefaßt werden, die wir der unmittelbar durch den Reiz bedingten primären Erregung des funktionellen Stoffwechsels als sekundäre Erregung gegenüberstellen können.

Ferner: Während die sekundären Erregungen und die metamorphotischen Prozesse gewöhnlich die Folgen chronisch bestehender schwacher Reizwirkungen sind, beobachten wir als Folge eines nur kurze Zeit andauernden oder in kurzen Intervallen sich öfter wiederholenden, im übrigen aber die physiologischen Breiten an Intensität nicht überschreitenden Reizes eine sekundäre Wirkung, die eine sehr wichtige Rolle spielt im Getriebe des Organismus, ich meine die Ermüdung. Hier entwickelt sich im Anschluß an die primäre Erregung eine sekundäre Lähmung, denn die Ermüdung eines lebendigen Systems ist charakterisiert als eine Arbeitslähmung. Dieser Fall zeigt, daß wir zu unterscheiden haben zwischen primären Lähmungen, die wie z. B. bei Temperaturerniedrigung, Nahrungsentziehung, Sauerstoffmangel usw. als unmittelbare Wirkungen des Reizes eintreten, und sekundären Lähmungen, die wie die Ermüdung erst mittelbare Folgen primärer Erregungswirkungen der Reize sind.

4. Die Selbststeuerung des Stoffwechsels.

Nach dem Aufhören eines die physiologischen Breiten an Intensität nicht überschreitenden, kurz dauernden, katalytischen Reizes sehen wir ferner ganz ausnahmslos eine andere sekundäre Wirkung, die für die Fortexistenz der lebendigen Substanz die allergrößte Bedeutung hat: Es wird die durch den katalytischen Reiz hervorgerufene Störung des Stoffwechselgleichgewichtes nach dem Aufhören des Reizes von der lebendigen Substanz selbst wieder ausgeglichen, mit anderen Worten es tritt eine Erholung von der Reizwirkung ein. Diese fundamentale Tatsache ist uns seit langer Zeit am besten bekannt aus der Beobachtung an uns selbst. Hat ein Skelettmuskel unseres Körpers längere Zeit unter dem Einfluß der Impulse des Nervensystems gearbeitet, bis er vollkommen ermüdet und leistungsunfähig ist, so erholt er sich nach dem Aufhören dieser nervösen Impulse von selbst und wird wieder leistungsfähig. Sind wir infolge der starken Sinnesreize des Tages am Abend geistig ermüdet, so erholen wir uns nach dem Ausschluß der Sinnesreize während der Nacht und sind am anderen Morgen wieder geistig frisch. Diese Restitution vollzieht jede Zelle von selbst, und die Wiederkehr der früheren Leistungsfähigkeit, die unter dem Einfluß der Reize verschwunden war, zeigt, daß ein Ausgleich der durch den Reiz hervorgerufenen Störung des Ruhestoffwechsels stattgefunden haben muß. Hering[1]) hat mit einem treffenden Wort diese Restitution als

1) Ewald Hering, Zur Theorie der Vorgänge in der lebendigen Substanz. In Lotos, Bd. XIX. Prag 1888.

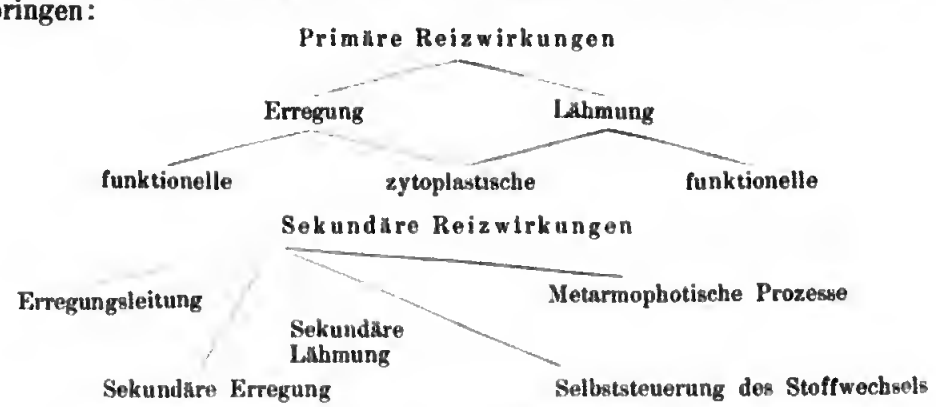
„die innere Selbststeuerung des Stoffwechsels" bezeichnet. Auf dieser Selbststeuerung des Stoffwechsels beruht auch jede Rekonvaleszenz nach einer Krankheit. Der Arzt sorgt durch seine Therapie nur dafür, daß sie sich vollziehen kann, die Heilnng selbst besorgt der Körper. „Natura sanat, medicus curat."

5. Die Erregungsleitung.

Schließlich erfordert noch eine dritte Art von sekundären Reizwirkungen unser Interesse. Das ist die sekundäre Ausbreitung des Reizerfolges von der direkt und primär vom Reize getroffenen Stelle eines lebendigen Systems auf die Umgebung. Alle lebendige Substanz hat die Fähigkeit, eine Erregung, die lokal an einem Punkte durch einen katalytischen Reiz hervorgerufen worden ist, fortzuleiten auf benachbarte, nicht direkt vom Reiz getroffene Punkte. Die höchste Entwicklung hat diese Fähigkeit bekanntlich beim Nerven, aber einen völligen Mangel derselben finden wir bei keinem lebendigen System. Man hat diese Fähigkeit vielfach als „Reizleitung" bezeichnet. Es ist genauer von „Erregungsleitung" zu sprechen, denn es ist nicht der primär einwirkende äußere Reiz als solcher, welcher in der lebendigen Substanz geleitet wird, sondern die Erregung, die er hervorgerufen hat. Wenn ich ferner nur den Fall der Erregung und nicht den Fall der lähmenden Reizwirkung hierbei berücksichtige, so geschieht das mit Absicht, denn nur Erregungen, nicht Lähmungen werden von der lebendigen Substanz fortgeleitet. Indessen diese Dinge erfordern schon eine eingehendere Analyse. Hier sollte es sich vorläufig nur um eine Übersicht über die allgemeinen Reizwirkungen handeln.

E. Schematische Übersicht der Reizwirkungen.

Wenn ich das gewonnene Ergebnis noch einmal kurz zusammenfasse, so läßt es sich am klarsten in folgendem Schema zum Ausdruck bringen:



Das ist indessen nur ein Schema, das wie alle Schemata lediglich dazu dienen soll, eine klare Übersicht zu geben. Es schafft uns daher zwar Ordnung in die erdrückende Fülle und Mannigfaltigkeit der Reizwirkungen, aber es sagt uns zunächst noch nichts über den Mechanismus und die Genese derselben. Es wird also unsere weitere Aufgabe sein, diese einzelnen Fälle eingehender zu analysieren.

V. Die Analyse des Erregungsvorganges.

Inhalt. A. Die Methode der Analyse, p. 77. — B. Das Stadium der latenten Erregung, p. 79. — C. Der primäre Angriffspunkt der Reize an der Stoffwechselkette, p. 80. — 1. Die Frage assimilatorischer Erregungen, p. 81. — 2. Die funktionelle Erregung der dissimilatorischen Phase, p. 81. — 3. Die Labilität der Partialglieder des funktionellen Stoffwechsels, p. 82. — 4. Oxydativer und anoxydativer Zerfall der lebendigen Substanz, p. 84. — 5. Die Bedeutung des Sauerstoffs für die Erregbarkeit der lebendigen Substanz, p. 88. — D. Die sekundären Glieder des Erregungsvorganges. p. 92. — 1. Das organische Reservematerial der Zelle, p. 93. — 2. Die Frage nach dem Reservesauerstoff in der Zelle, p. 96. — 3. Die Selbststeuerung des Stoffwechsels und das Massenwirkungsgesetz, p. 102. — 4. Der Umfang der Selbststeuerung, p. 105.

Wenn es richtig ist, daß alle primären Wirkungen der Reize entweder in einer Erregung oder in einer Lähmung des Ruhestoffwechsels oder einzelner Glieder desselben bestehen und daß alle übrigen Reizwirkungen erst sekundäre Folgen dieser primären Veränderungen des Ruhestoffwechsels sind, dann muß jede tiefergehende Analyse des Mechanismus der Reizwirkungen von der Untersuchung der primären Vorgänge der Erregung und Lähmung ihren Ausgang nehmen. Ich möchte diesen Weg hier einschlagen und versuchen, zunächst den primären Erregungsvorgang und seine näheren und weiteren Folgeveränderungen etwas eingehender zu zergliedern. Die Analyse der primären Lähmungsvorgänge und ihrer Folgen soll dann später sich anschließen.

A. Die Methode der Analyse.

Wir sind in einer schwierigen Lage bei der Untersuchung der intimeren Vorgänge in der lebendigen Substanz. Ihre Einzelheiten sind unseren bewaffneten Sinnen unzugänglich. Was wir äußerlich wahrnehmen, sind die groben Lebensäußerungen, die aber nur einen komplexen Sammelausdruck für die große Zahl der Einzelvorgänge vorstellen, eine Resultante aus zahlreichen verschiedenen Komponenten. So ist auch der Begriff der Erregung nur geschaffen worden auf Grund der Beobachtung von summarischen Lebensäußerungen, die sich bei Einwirkung von Reizen an komplexen Systemen abspielen.

Anfangs war es ausschließlich der Muskel und das Nervensystem, an denen man den Erregungsvorgang studierte. Aber hier dient als Indikator ein physikalischer Faktor, wie die Muskelbewegung oder die Elektrizitätsproduktion, ein Indikator, der außer der direkten und primären Wirkung des Reizes auch schon den sekundären Vorgang der

Erregungsleitung enthält, und selbst bei graphischer Registrierung nur die Vorgänge in einer großen Masse von Elementen durch übertriebene Hervorhebung einzelner und vollständige Weglassung anderer Glieder des gesamten Geschehens zum Ausdruck bringt. Dieser äußerlich sichtbare Ausdruck des Geschehens wie er z. B. im Latenzstadium, im aufsteigenden und dann im absteigenden Schenkel der Zuckungskurve uns entgegentritt, stellt also gewissermaßen, wie das Bild in einem gekrümmten Spiegel, nur eine Karrikatur des eigentlichen Erregungsvorganges vor.

Später, als sich die Organphysiologie zur Zellularphysiologie vertiefte, hat man zwar die Erregungsvorgänge an zahlreichen einfacheren Systemen studiert, indem man die Pflanzenzelle, die Rhizopodenzelle, die Infusorienzelle als Objekte benutzte und so manche konstante und wesentliche Momente mit Hilfe der vergleichenden Methode herausfand, aber selbst die einzelne Zelle ist, mit molekularem Maßstabe gemessen, noch immer ein riesiges, komplexes System und wir würden einen schweren Fehler machen, wenn wir dieses System selbst im einfachsten Falle als homogen betrachten wollten. Die Zellularphysiologie muß also bis zu den molekularen Verhältnissen vorzudringen suchen, wenn sie das Lebensgetriebe in der Zelle analysieren will, und da werden es im wesentlichen chemische Indikatoren sein müssen, die uns die Vorgänge von molekularen Dimensionen so zu vergrößern imstande sind, daß wir Schlüsse auf dieses nicht direkt optisch wahrnehmbare Geschehen gewinnen. Aber um die nötige Vergrößerung zu erzielen, läßt sich auch hier wieder die Notwendigkeit nicht umgehen, daß wir größere Massen von lebendiger Substanz der Untersuchung unterwerfen, und daß wir die Reize so lange oder so oft einwirken lassen, bis die chemischen Veränderungen, die der Erregung zugrunde liegen, eine Größe annehmen, in der wir sie mit unseren chemischen Untersuchungsmethoden deutlich zu erkennen vermögen. Spezifische chemische Indikatoren für jeden einzelnen molekularen Partialprozeß in der Zelle besitzen wir leider nicht, und so kommen wir ohne die Verwendung von summarischen Indikatoren für das Gesamtgeschehen in größeren Massen lebendiger Substanz nicht aus. Es bleibt uns also nichts übrig, als durch die kombinierte Verwendung möglichst verschiedenartiger physikalischer sowohl wie chemischer Indikatoren in kritischer Weise Schlüsse zu gewinnen über das, was beim Ablauf des Erregungsvorganges nacheinander in dem lebendigen System passiert.

Benutzen wir schließlich für die Untersuchung möglichst verschiedenartige Typen lebendiger Substanz, die sich durch möglichst abweichende Eigenschaften unterscheiden und uns mit möglichst mannigfaltigen Lebensäußerungen ihr inneres Geschehen anzeigen, so können wir hoffen, durch die Verwendung der vergleichenden Methode in der Physiologie, wenn auch etwas mühsam, so doch allmählich mehr und mehr die wesentlichen Einzelheiten des allgemeinen Erregungsvorganges herauszusondern. Vorläufig stehen wir bei diesem Unternehmen freilich noch sehr im Anfang und es liegt ungeheuer viel unbekanntes Land vor uns. Aber gerade das Unbekannte hat einen besonderen Reiz, namentlich, wenn es von Zeit zu Zeit gelingt, einen neuen Vorstoß hinein zu machen.

Denken wir uns auf ein im Ruhestoffwechsel befindliches lebendiges System einen momentanen erregenden Reiz einwirkend, so erstreekt sieh der gesamte Erregungsablauf von dem Moment der ersten Veränderung, die der Reiz hervorruft, bis zu dem Zeitpunkt der vollständigen Restitution des Stoffwechselgleichgewichtes, und es handelt sich darum, die einzelnen aufeinander folgenden Stadien dieses ganzen Vorganges zu differenzieren.

B. Das Stadium der latenten Erregung.

Der allererste Anfang in der Kette von Veränderungen, die der erregende Reiz hervorruft, ist bis jetzt durch keinen Indikator nachzuweisen. Die Veränderungen müssen erst dureh Weiterleitung von der Reizstelle her einen gewissen Umfang angenommen haben, bis sie selbst für die feinsten Indikatoren bemerkbar werden. Es folgt daher zunäehst dem Einsetzen des Reizes ein meßbares „Latenzstadium", in dem die lebendige Substanz scheinhar noeh in Ruhe verharrt. Dieses Latenzstadium ist besonders eingehend für den Muskel untersucht worden. Nachdem es Helmholtz[1]) entdeckt hatte, ist es unzählige Male Gegenstand der Untersuehung gewesen und hat ein Interesse gefunden, das nur begreiflich wird durch den Reiz der exakten Methodik, mit der es dargestellt werden kann. Am eingehendsten hat Tigerstedt[2]) die Abhängigkeit der Latenzdauer von verschiedenen Faktoren untersucht. Bei allen diesen Untersuchungen hat sich herausgestellt, daß die Dauer des Latenzstadiums abhängig ist von der Intensität des Reizes, von der Temperatur, von der Belastung, von der Ermüdung. Das alles ist ohne weiteres verständlich, wenn man sich klar macht, daß eben der Umfang der Veränderungen, die der Reiz hervorruft, von dem Werte O aus erst bis zu einer bestimmten Größe ansteigen muß, ehe die Veränderungen hemerkbar werden, und daß unter verschiedenen Bedingungen dieser Umfang der Veränderungen einerseits erst in verschiedener Zeit erreicht wird, andererseits aueh eine versehiedene Höhe erlangen muß, bis er am gegebenen Indikator nachweisbar wird. Die Tatsache des Latenzstadiums und seiner Abhängigkeit von versehiedenen Faktoren wäre nur dann auffallend und unverständlieh, wenn man sieh vorstellen wollte, daß während des Lateuzstadiums überhaupt noch keine Veränderungen in der lebendigen Substanz stattfinden, ohwohl der Reiz bereits eingewirkt hat. In Wirkliehkeit folgen die Veränderungen unmittelhar dem Einsetzen des Reizes mit der unmeßbaren Geschwindigkeit einer molekularen Umlagerung, und das Latenzstadium ist nur der Ausdruek der Tatsaehe, daß wir diese ersten Veränderungen infolge ihres geringen Umfanges zunächst nieht mit unseren Indikatoren nachweisen können.

1) Helmholtz, Messungen über den zeitlichen Verlauf der Zuckung animalischer Muskeln und die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Reizung in den Nerven. Archiv f. Physiologie, Jahrg. 1850.

2) Robert Tigerstedt, Untersuchungen über die Latenzdauer der Muskelzuckung in ihrer Abhängigkeit von verschiedenen Variabeln. Archiv f. Physiologie, Jahrg. 1885, Suppl.

Es fragt sich aber, worin diese ersten unsichtbaren Veränderungen, die der Reiz in der lebendigen Substanz hervorruft, bestehen. Für den elektrischen Reiz hat NERNST[1]) die Theorie aufgestellt, daß die ersten Wirkungen, die der elektrische Strom hervorruft, Veränderungen in der Ionenkonzentration an der Oberfläche der lebendigen Substanz seien. In der Tat wissen wir, daß alle Protoplasmaoberflächen die Eigenschaften semipermeabler Membranen besitzen, und daß immer Ionenkonzentrationsänderungen auftreten, wenn ein elektrischer Strom ein System von zwei durch eine semipermeable Membran getrennten Elektrolyten passiert, deren Anionen und Kationen verschiedene Wanderungsgeschwindigkeit haben. Daß solche Änderungen in der Ionenkonzentration aber auch weitere chemische Folgeprozesse in der lebendigen Substanz hervorrufen müssen, ist ohne weiteres klar, und so würden wir nach der NERNSTschen Theorie den ersten Anstoß für alle weiteren Veränderungen, die der elektrische Reiz im Ruhestoffwechsel der Zelle hervorruft, in der Änderung der Ionenkonzentration zu beiden Seiten der semipermeablen Grenzfläche erblicken können, welche die lebendige Protoplasmaoberfläche repräsentiert. Es wird sich gegen das Prinzip dieser Auffassung NERNSTS nach den heutigen Erfahrungen der physikalischen Chemie kaum etwas einwenden lassen. Eine andere Frage aber ist es, wie weit diese speziell für den elektrischen Reiz aufgestellte Theorie sich auch auf andere Reize und ihre Wirkungen übertragen läßt. Es läßt sich nicht leugnen, daß sehr verschiedenartige Faktoren, wie Wärme, Licht, chemische Vorgänge usw. den Dissoziationsgrad eines Elektrolyten verändern können und da die Protoplasmaoberflächen als semipermeable Membranen elektive Wirkung auf den Durchtritt von Ionen ausüben, so wäre damit die Gelegenheit zur Entstehung elektrischer Potentialdifferenzen zu beiden Seiten der Oberfläche und zu weiteren sich anschließenden chemischen Veränderungen im Protoplasma gegeben. Indessen bedürfen diese Verhältnisse doch noch weiterer experimenteller Untersuchungen über ihre tatsächliche Realisierung im gegebenen Falle, bis wir berechtigt sind, die NERNSTsche Theorie von der Wirkungsweise des elektrischen Reizes zu einer allgemeinen Auffassung von den ersten Veränderungen, welche die Reize überhaupt an der lebendigen Substanz hervorrufen, zu erweitern. Vorläufig müssen wir uns in der Physiologie an die Veränderungen halten, die wir als Wirkungen eines erregenden Reizes tatsächlich nachweisen können, und das sind die chemischen Veränderungen im Ruhestoffwechsel der lebendigen Substanz.

C. Der primäre Angriffspunkt der Reize an der Stoffwechselkette.

Wenn wir nunmehr die Frage aufwerfen, welche Glieder der gesamten Stoffwechselkette bei der Erregung eines lebendigen Systems durch einen Reiz primär eine Steigerung erfahren, so werden wir zunächst diese Frage nicht ohne weiteres allgemein und einheitlich für

1) NERNST, Zur Theorie der elektrischen Reizung. Nachrichten der Königl. Gesellsch. d. Wissensch. zu Göttingen. Math.-physik. Klasse 1899.

alle lebendigen Systeme beantworten dürfen. Es ist von vornherein sehr wahrscheinlich, daß die verschiedenen Formen der lebendigen Substanz in dieser Beziehung ein sehr verschiedenartiges Verhalten zeigen. Leider ist eine vergleichende Behandlung dieser Frage bisher noch nicht durchgeführt worden. Sie müßte sich auf möglichst viel verschiedenartige Organismenformen erstrecken. Indessen liegt doch schon genügend Erfahrungsmaterial an Muskeln, Drüsen, Ganglienzellen, Nervenfasern und Pflanzen vor, um erkennen zu lassen, daß die Mannigfaltigkeit hier durchaus nicht ganz so groß sein kann, wie man von vornherein erwarten möchte.

1. Die Frage assimilatorischer Erregungen.

Fassen wir zunächst nur die beiden Stoffwechselphasen der Assimilation und Dissimilation in ihrer Gesamtheit ins Auge, so ist es eine sehr bemerkenswerte Tatsache, daß die überwiegende Mehrzahl aller Reize primär nur dissimilatorisch erregend wirkt. Eine primäre assimilatorische Erregung, d. h. eine Steigerung der Aufbauprozesse in der lebendigen Substanz, also der Bildung von lebendiger Substanz, kennen wir als primäre Wirkung von Reizen nur als Folge gesteigerter Nahrungszufuhr, die sich über längere Zeit hin erstreckt. Im übrigen läßt sich von keinem Reize, vor allem im Betriebe des tierischen Organismus von keinem der physiologischen Nervenimpulse, welche die Tätigkeit der verschiedensten Organe und Gewebe regulieren, nachweisen, daß er primär eine assimilatorische Erregung hervorriefe, die zu einer gesteigerten Neubildung von lebendiger Substanz führte. Die so viel erörterte Frage der „trophischen Nerven" hat uns keinen einzigen Fall kennen gelehrt, in dem sich mit Sicherheit der Nachweis hätte führen lassen, daß ein Nervenimpuls primär assimilatorische Erregungen hervorriefe. Ich habe mir seit nahezu 15 Jahren die größte Mühe gegeben, einen solchen Fall aufzufinden. Es ist vollkommen erfolglos gewesen. Auch die letzte kritische Übersicht über die Frage der trophischen Nerven, die JENSEN[1]) kürzlich gegeben hat, kommt zu dem gleichen Ergebnis. Manche Tatsache, wie z. B. die Erregung des Assimilationsprozesses in der grünen Pflanzenzelle durch das Licht scheint zwar auf den ersten Blick eine primäre Erregung der Aufbauprozesse durch einen Reiz klar zu demonstrieren, bei genauerer Betrachtung indessen zeigt sich auch hier, daß die Verhältnisse viel komplizierter liegen, und daß sich eine primär assimilatorisch erregende Wirkung des Reizes doch nicht nachweisen läßt. So bleibt als primär assimilatorisch erregender Reiz nur die Steigerung der Nahrungszufuhr in einem lebendigen System übrig und diese erregende Wirkung auf den assimilatorischen Teil des Stoffwechsels ist, wie wir später sehen werden, ein einfacher Ausdruck des Massenwirkungsgesetzes.

2. Die funktionelle Erregung der dissimilatorischen Phase.

Mit der Aussehaltung assimilatorisch erregender Reize ist die Mannigfaltigkeit der erregenden Reizwirkungen, die auf den ersten

1) PAUL JENSEN, Das Problem der trophischen Nerven. Medizinisch-naturwissenschaftliches Archiv 1910, Bd. II.

Blick möglich zu sein scheint, schon wesentlich eingeschränkt. Die ganze große Masse von erregenden Reizen wirkt nur auf die dissimilatorischen Prozesse der Stoffwechselkette beschleunigend. Aber auch hier hat uns bereits unsere frühere Betrachtung gezeigt, daß bestimmte Partialprozesse ganz speziell bevorzugt sind und besonders leicht durch die verschiedensten adäquaten und inadäquaten Reize eine Erregung erfahren. Das sind die „funktionellen" Glieder des Stoffwechsels. Diese Glieder zeichnen sich durch eine besondere Labilität aus, so daß sie immer in erster Linie von jedem Anstoß, den das System in Form eines Reizes erfährt, betroffen werden. Beim Muskel besteht der funktionelle Teil des Stoffwechsels, der eine besondere Labilität besitzt und durch Reize immer primär erregt wird, in dem Zerfall stickstoffreier Atomgruppen, wie die Steigerung der Kohlensäure- und Wasserbildung erkennen läßt. Die zahllosen Untersuchungen über den Stoffwechsel bei der Tätigkeit des Muskels, die von Hermann, M. v. Frey, Fletcher, Johannson, Thunberg und vielen anderen am einzelnen Muskel, von Voit, Fick und Wislicenus, Pflüger, Rubner, Zuntz, Lehmann und Hagemann, Bernstein und Löwy und anderen am Gesamtorganismus des Säugetierkörpers ausgeführt sind, haben diese Tatsache zur Genüge bewiesen. Indessen dürfen wir die Verhältnisse des Muskels nicht in jedem Punkt auf alle lebendige Substanz übertragen. Eine vergleichende Betrachtung zeigt vielmehr, daß die funktionellen Glieder des Stoffwechsels bei verschiedenen Formen der lebendigen Substanz einen sehr verschiedenen Umfang haben. Konstant ist für alle Formen der lebendigen Substanz, wenn wir absehen von einzelnen an ganz spezielle Lebensbedingungen angepaßten Mikroorganismen, allerdings die Kohlensäure- und Wasserbildung. Dazu aber treten bei manchen Formen noch mannigfache spezielle Glieder, die in einem Zerfall lebendiger Substanz zu teilweise noch recht komplexen Verbindungen bestehen. Die Drüsenzellen repräsentieren diesen Typus in besonders hervorragendem Maße. Hier führt der funktionelle Zerfall zur Abscheidung von Eiweißkörpern, Glykoproteïden, Nukleoproteïden, Gallensäuren, Enzymen der verschiedensten Art, die alle komplexe, und zwar auch stickstoffhaltige organische Verbindungen sind. Das dürfen wir nicht vergessen. Indessen die Genese dieser speziellen Glieder ist uns vorläufig noch gänzlich unbekannt, und andererseits haben selbstverständlich in erster Linie die allgemeinen und konstanten Glieder des Erregungsvorganges Interesse für uns. Es liegt uns also daran, gerade in diesem Punkte etwas tiefer in den Mechanismus des Erregungsvorganges einzudringen und die Beschleunigung der funktionellen Partialglieder des Stoffwechsels durch den Reiz an der Hand der Kohlensäure- und Wasserbildung etwas genauer zu analysieren.

3. Die Labilität der Partialglieder des funktionellen Stoffwechsels.

Es fragt sich zunächst: wodurch ist die besondere Labilität gerade der Partialglieder des funktionellen Stoffwechsels bedingt?

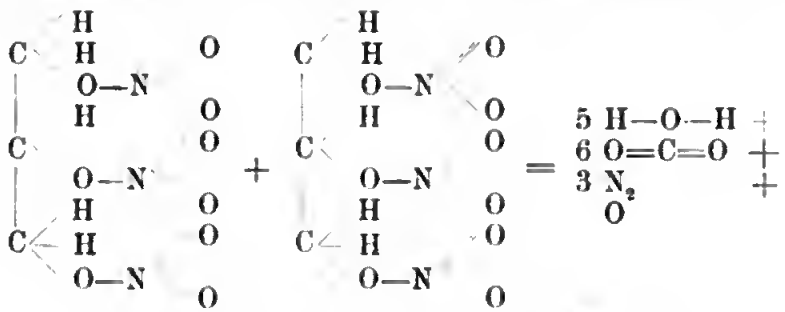
In seiner Labilität gleicht der funktionelle Teil des Stoffwechsels, der durch den Reiz erregt wird, den Vorgängen beim Zerfall explosibler Verbindungen. Auch Jodstickstoff zerfällt z. B. ohne Einwirkung eines Anstoßes dauernd von selbst, wie die lebendige Substanz im Ruhe-

stoffwechsel. Durch Einwirkung eines Stoßes wird der Zerfall plötzlich ungeheuer beschleunigt. Es erfolgt eine Explosion. Ebenso wird der funktionelle Ruhestoffwechsel durch den Reiz plötzlich in explosionsartiger Weise erregt. Auch die energetische Seite der beiden Vorgänge stimmt dementsprechend überein. In beiden Fällen wird der auf gleichmäßigem Niveau verlaufende Energieumsatz des Rubezustandes durch den Reizanstoß plötzlich zu einer heftigen Energieentladung gesteigert. Die energetische Untersuchungsweise des Erregungsvorganges mit ihren physikalischen Indikatoren ergänzt daher an manchen Punkten die chemische Analyse in sehr willkommener Weise. Eine Energieentwicklung bei einem chemischen Prozeß kann nur eintreten, d. h. der Prozeß kann nur dann exothermisch verlaufen, wenn die chemischen Affinitäten, die dabei gebunden werden, stärker sind als diejenigen, welche getrennt werden. Wenn dieser Vorgang auf einen einfachen Anstoß hin, dessen Energiewert in gar keinem Verhältnis steht zu der im Prozeß selbst frei werdenden Energiemenge, mit explosionsartiger Geschwindigkeit erfolgt, so kann es sich nur um einen Auslösungsvorgang handeln, also um einen Vorgang, bei dem durch den Anstoß aufgespeicherte chemische Energie in aktuelle umgewandelt wird. Der Vergleich des funktionellen Erregungsvorganges mit dem Vorgang einer Explosion beruht also nicht bloß auf einer äußerlichen Analogie, sondern gründet sich auf die gleichen Prinzipien.

Wenn wir uns die chemischen Vorgänge ansehen, bei denen eine explosionsartige Umwandlung von potentieller chemischer Energie in kinetische Energieformen stattfindet, so finden wir hier zwei Typen.

Der erste Typus umfaßt synthetische Prozesse. Als einfaches Paradigma für ihn kann die Syntbese von Wasser aus Knallgas dienen. Hierbei werden schwächere Affinitäten einfacherer Moleküle (H—H und O=O) getrennt und stärkere Affinitäten unter Aufbau komplizierterer Moleküle (H—O—H) gebunden.

Der zweite Typus stellt Spaltungsprozesse vor. Als Paradigma für diesen kann der explosive Zerfall von Nitroglyzerin dienen. Hierbei geben Atome, die durch schwächere Affinitäten in einem komplexen Molekül aneinander gehalten werden, durch Umlagerung in festere Bindungen über. Beim Nitroglyzerinzerfall z. B. treten locker an Kohlenstoff gebundene Wasserstoffatome in die feste Bindung mit Sauerstoffatomen über und es vereinigen sich locker an Stickstoff gebundene Sauerstoffatome zu fester Bindung mit Kohlenstoffatomen, so daß Wasser und Kohlensäure entsteht und Stickstoff und Sauerstoff frei wird:



$$2C_3H_5(ONO_2)_3 = 5H_2O + 6CO_2 + 3N_2 + O$$

Bei dem funktionellen Zerfall der lebendigen Substanz ist der letztere Typus realisiert. Die lebendige Substanz enthält solche lockeren komplexen Verbindungen und wir wissen, daß der funktionelle Zerfall mit dem Verbrauch dieser organischen Verbindungen einhergeht. Bei dem funktionellen Zerfall der Muskelsubstanz handelt es sich um stickstoffreie Atomgruppen und wir werden hier daher in erster Linie an Kohlehydrate denken müssen. Aber wir dürfen vom Muskel aus ohne weiteres nicht verallgemeinern. Andere Formen der lebendigen Substanz enthalten andere Verbindungen, die bei Reizanstößen zerfallen und Energie liefern. Einen Anhalt dafür, welche Verbindungen in den einzelnen Fällen durch erregende Reize zum Zerfall gebracht werden, gibt uns der Ruhestoffwechsel der betreffenden Substanz. Die Pflanzen und Mikroorganismen sind in dieser Hinsicht in umfassenderer Weise untersucht als die Tiere. Die Pflanzenphysiologie hat gezeigt, daß das meistbenutzte Material für den Zerfall und damit für die Energieproduktion in der Tat die Kohlehydrate sind, daß aber von versehiedenen pflanzlichen Organismen und Protisten auch noch eine Menge anderer Stoffe dazu verwendet werden, wie Fette und Eiweißkörper, ja verhältnismäßig einfache organische Verbindungen, wie Alkohol, Ameisensäure, sogar Methan. Es ist mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß in allen diesen verschiedenen Fällen auch bei Erregung des funktionellen Stoffwechsels durch einen Reiz das spezifische Spaltungsmaterial der betreffenden lebendigen Substanz in erster Linie zum Zerfall gebracht wird.

4. Oxydativer und anoxydativer Zerfall der lebendigen Substanz.

Das wesentlichste Interesse für die weitere Analyse des Erregungsvorganges hat die Frage, wie sich der Mechanismus des Zerfalls organischer Verbindungen und die damit verbundene Energieproduktion abspielt. Wir können hier unserer Betrachtung den Zerfall von Kohlehydraten zugrunde legen, als einen im Tier- wie im Pflanzenreich, wie es scheint, weit verbreiteten Typus und können uns fragen, wie etwa Traubenzucker — um diesen oder einen ähnlich gebauten Zucker wird es sich in den meisten Fällen handeln —, in der lebendigen Substanz unter Kohlensäurebildung zerfällt. Die Pflanzenphysiologie, die hier wie in manchen anderen Punkten der Tierphysiologie vorangegangen ist, hat uns zwei Wege gezeigt, die in der lebendigen Substanz realisiert sind. Der eine Weg ist der des oxydativen, der andere der des anoxydativen Zerfalls.

Beim oxydativen Zerfall von Traubenzucker, wie er bei aëroben Organismen stattfindet, wenn genügende Mengen von Sauerstoff zur Verfügung stehen, handelt es sich um eine Aufspaltung des Kohlehydratmoleküls unter Sauerstoffverbrauch bis zu Kohlensäure und Wasser. Die Rolle der Oxydationsmittel spielen dabei in der lebendigen Substanz, wie es scheint, im wesentlichen die „Oxydasen" in ihrer Funktion als Sauerstoffüberträger. In der Tat sind in neuerer Zeit mehrfach kohlehydratspaltende Oxydasen aus dem lebenden Organismus dargestellt worden. So hat N. Sieber[1]) traubenzuckerspaltende Oxydasen

1) Nadine Sieber, Einwirkung der Oxydationsenzyme auf Kohlehydrate. Zeitschr. f. physiolog. Chemie 1903, Bd. XXXIX.

aus dem Hunde- und Pferdeblutplasmafibrin, sowie aus der Kalbs- und Hundemilz gewonnen.

Nehmen wir an, daß es Oxydasen sind, welche den ersten Anstoß zum oxydativen Zerfall des Traubenzuckermoleküls geben, so wäre der erste Angriffspunkt für den Sauerstoff jedenfalls in der endständigen Aldehydgruppe des Traubenzuckers zu suchen. Hier würde gewissermaßen der Zünder der Kohlenstoffkette gelegen sein, von dem aus, einer Zündschnur gleich, die ganze Kette zum Abbrennen gebracht wird.

Beim anoxydativen Zerfall von Traubenzucker, wie er bei anaëroben Organismen beobachtet werden kann und bei aëroben Organismen, wenn ihre Sauerstoffversorgung eine ungenügende ist, wird das Traubenzuckermolekül auf enzymatischem Wege unter Abspaltung von Kohlensäure in organische Bruchstücke zerlegt, die selbst noch ziemlich komplexer Natur sind. Ein bekanntes Paradigma für einen solchen anoxydativen Zerfall des Traubenzuckers stellt die Alkoholgärung vor, bei der das Traubenzuckermolekül durch die Hefezymase in Alkohol und Kohlensäure gespalten wird: $C_6H_{12}O_6 = 2C_2H_5OH + 2CO_2$. Statt Alkohol und Kohlensäure können aber bei anderen enzymatischen Spaltungen auch andere Spaltungsprodukte, wie Milchsäure, Fettsäuren, Wasserstoff usw. auftreten.

Es ist klar, daß bei einem anoxydativen Zerfall, der nicht bis zur restlosen Bildung so einfacher und fester Verbindungen, wie Kohlensäure und Wasser, führt, auch nur viel geringere Energiemengen frei werden können, als beim oxydativen Zerfall. Vergleicht man z. B. den anoxydativen Zerfall des Traubenzuckers, wie er bei der alkoholischen Gärung stattfindet, mit der oxydativen Aufspaltung desselben hinsichtlich der Energieentwicklung, die bei der Bildung der gleichen Menge von Kohlensäure stattfindet, so liefert der erstere nur 11 % der Energieproduktion der letzteren. Vergleicht man ferner die absoluten Energiemengen, die ein Grammolekül Traubenzucker einerseits bei alkoholischer Gärung und andererseits bei vollständiger oxydativer Aufspaltung bis zu Kohlensäure und Wasser liefert, so stehen 25,8 große Kalorien für den ersten Fall einer Energiemenge von 677,2 großen Kalorien für den letzteren Fall gegenüber[1]), d. h. die alkoholische Gärung liefert nur 3,84% der Energiemenge, die bei vollständiger oxydativer Aufspaltung der gleichen Quantität Traubenzucker bis zu Kohlensäure und Wasser entsteht. Der anoxydative Zerfall stellt also, energetisch betrachtet, eine viel weniger ökonomische Wirtschaftsform der lebendigen Substanz vor, als der oxydative Zerfall, denn er kann nur die gleiche Energiemenge liefern wie der letztere, wenn er eine unvergleichlich viel größere Zahl von Molekülen zur Verfügung hat. Wir finden daher den anoxydativen Zerfallstypus auch hauptsächlich da entwickelt, wo entweder das Spaltungsmaterial in beliebiger Menge zur Verfügung steht, wie z. B. bei Hefezellen, die in zuckerreichen Nährlösungen leben, oder da, wo die Stoff- und Energieumsetzungen überhaupt nur einen geringen Umfang haben, wie z. B. bei niederer Temperatur des lebendigen Systems. Pütter[2]) hat

1) Vgl. Landolt-Börnstein, Physikalisch-chemische Tabellen. 3. Aufl. Berlin 1905.

2) A. Pütter, Der Stoffwechsel des Blutegels (Hirudo medicinalis L.) I. Teil Zeitschr. f. allgemeine Physiologie 1907, Bd. VI. II. Teil, ebenda, 1908, Bd. VII.

für den Blutegel zeigen können, daß bei höherer Temperatur in seinem Stoff- und Energiehaushalt die oxydativen, bei niederer Temperatur die anoxydativen Spaltungen überwiegen. Das sind wichtige Tatsachen, denn sie zeigen uns die zellwirtschaftliche Überlegenheit des oxydativen Zerfalls über den anoxydativen, die überall da in Frage kommen wird, wo es sich um besonders hohe Ansprüche an die Leistungsfähigkeit handelt, also vor allem bei den warmblütigen Tieren, bei denen sich der Stoffwechsel dauernd auf einem hohen Niveau abspielt. Deshalb finden wir auch bei den Warmblütern die Sauerstoffatmung als die fast ausschließliche Quelle der Energieproduktion.

Die oben genannten Tatsachen lassen nun schon erkennen, daß bei ein und derselben Form lebendiger Substanz oxydativer und anoxydativer Zerfall vorkommen kann, je nach den gegebenen Bedingungen. Das gilt nicht bloß für einzelne Organismenformen, wie etwa die fakultativ anaëroben Organismen, sondern das gilt auch allgemein für alle aërobe lebendige Substanz. Wenn wir irgend einem aëroben Organismus den Sauerstoff entziehen, hört darum der Zerfall nicht auf. Er erfolgt nur jetzt nicht mehr oxydativ, sondern lediglich anoxydativ. Aber die verschiedenen aëroben Organismen sind in sehr verschiedenem Maße an die Möglichkeit einer anaëroben Existenz angepaßt. Die fakultativ anaëroben Organismen vermögen dauernd ohne Sauerstoff zu leben, die Warmblüter ersticken ohne Sauerstoff in sehr kurzer Zeit, indem sie mit den Produkten des anoxydativen Zerfalls, die viel schwerer aus dem Körper zu entfernen sind, als Kohlensäure und Wasser, sich selbst vergiften.

Indessen die Tatsache, daß auch bei Sauerstoffentziehung der Zerfall in anoxydativer Form weitergeht, hat den Gedanken nahe gelegt, der namentlich auf Grund der von Pfeffer über die Pflanzenatmung ausgesprochenen Anschauungen bei den Pflanzenphysiologen großen Anklang gefunden, aber auch nach Voits Vorgang bei den Tierphysiologen stets einzelne Vertreter gehabt hat, daß der Zerfall des organischen Atemmaterials sich bei aëroben Organismen überhaupt immer in zwei ganz verschiedenen Phasen abspielt, indem das Traubenzuckermolekül — wenn wir dieses wieder als Paradigma zugrunde legen — in der ersten Phase des Prozesses durch einen anoxydativen Spaltungsvorgang in größere Bruchstücke zerlegt wird, die dann erst in der zweiten Phase des Prozesses durch den Sauerstoff bis zu Kohlensäure und Wasser verbrannt werden. Die Wahrscheinlichkeit eines solchen Verhaltens läßt sich in der Tat für pflanzliche Organismen und für Kaltblüter nicht von der Hand weisen. Aber ich möchte doch Bedenken tragen, diese Annahme für alle aëroben Organismen zu verallgemeinern. Die Stoffwechseltypen unter den Organismen sind so ungeheuer mannigfaltig und verschieden, daß wir mit Verallgemeinerungen sehr vorsichtig sein müssen, bevor wir ein über zahlreiche Organismengruppen sich erstreckendes Erfahrungsmaterial besitzen. Vor allem scheint mir keine Berechtigung vorzuliegen, diesen Modus auch für das Leben bei höheren Temperaturen anzunehmen, und ihn auch zu übertragen auf die Fälle, in denen die Energieentfaltung durch einen Reiz plötzlich zu großer Intensität gesteigert wird, wie etwa bei den Elementen des Nervensystems oder des quergestreiften Muskels.

Nehmen wir einmal an, der Zerfallsprozeß verliefe in zwei Phasen, in deren ersterer nach dem Typus der Gärungsvorgänge das Trauben-

zuckermolekül anoxydativ in große Bruchstücke zerlegt wird, während erst in der zweiten diese Bruchstücke durch Oxydation in einfachere Produkte, wie Kohlensäure und Wasser, zertrümmert werden, so können wir mit Bestimmtheit sagen, daß die erstere Phase nur mit einer verhältnismäßig geringen Energieentfaltung verlaufen kann, denn die Energieproduktion bei derartigen enzymatischen oder ähnlichen Prozessen ist, wie schon gesagt, niemals groß. Dagegen muß die zweite Phase mit sehr beträchtlicher Energieproduktion verbunden sein, denn hierbei werden durch die Einfügung des Sauerstoffes unter Bildung von Kohlensäure und Wasser die stärksten Affinitäten gebunden, die überhaupt gebunden werden können. Der Schwerpunkt der ganzen Reizwirkung, wie sie sich z. B. in der plötzlichen Energieentfaltung bei einer Muskelzuckung äußert, würde also auch unter dieser Annahme in der rein oxydativen Phase des ganzen Vorganges liegen und da drängt sich von selbst die Vorstellung auf, daß in diesen Fällen der Eintritt des Sauerstoffs in das Molekül gleich von vornherein selbst den ersten Anstoß zur oxydativen Zertrümmerung des noch intakten Moleküls gibt. Jedenfalls bietet die Annahme, daß der Sauerstoff primär die ganze komplexe Kohlenstoffkette explosionsartig aufspaltet, vorausgesetzt, daß genug Sauerstoff anwesend ist, keine größeren Schwierigkeiten, als die Annahme, daß er erst sekundär ihre kleineren Bruchstücke angreift. Der erstere Modus aber wäre offenbar der einfachere.

Im übrigen wäre der Unterschied zwischen beiden Auffassungen in Wirklichkeit nicht so groß, wie vielfach angenommen zu werden scheint. Der einzige wesentliche Differenzpunkt wäre allein durch die Geschwindigkeit des Prozesses bedingt. Er läge darin, daß es bei primär oxydativer Spaltung, vorausgesetzt, daß genügend Sauerstoff zur Verfügung steht, nicht erst zur Entstehung von stabileren Zwischenprodukten käme, während bei dem Ablauf des Prozesses in zwei verschiedenen Phasen aus der ersten anoxydativen Phase des Prozesses Produkte hervorgehen, die in Form von stabilen Molekülen mehr oder weniger lange Zeit bestehen bleiben, bis sie oxydativ weitergespalten werden. Da aber die spezifische Leistung des funktionellen Stoffwechsels, d. h. derjenige Teil des Gesamtgeschehens in der lebendigen Substanz, der speziell durch funktionelle Reize erregt wird, wie wir sahen, unter allen Umständen mit dem oxydativen Teil des Zerfalls verbunden ist, so läge schließlich der ganze Unterschied zwischen beiden Auffassungen lediglich in dem durchaus nebensächlichen Punkte, daß man in einem Falle das Traubenzuckermolekül selbst, im anderen Falle die erst aus ihm durch präparatorische Prozesse hervorgegangenen organischen Spaltungsprodukte als „Atmungsmaterial" bezeichnet. Dieser Punkt hat um so weniger allgemeine Bedeutung, als ja durchaus nicht der Traubenzucker oder überhaupt die Kohlehydrate allein, sondern sehr verschiedenartige organische und sogar anorganische Stoffe das Oxydationsmaterial stellen können, durch dessen oxydative Aufspaltung die Energiemengen produziert werden, die bei der funktionellen Erregung in der Steigerung der spezifischen Leistung frei werden.

Indessen das alles sind vorläufig Spekulationen und eine definitive Entscheidung zwischen beiden Möglichkeiten läßt sich für die einzelnen Organismenformen heute noch nicht treffen. Wie dem aber auch sein

mag, ob der Prozeß in zwei Phasen, einer anoxydativen und einer oxydativen oder nur in einer einzigen von vornherein oxydativen Phase verläuft, auf jeden Fall ist bei den aëroben Organismen die plötzliche Energieentladung, die ein Reiz auslöst, bedingt durch die Einfügung des Sauerstoffs in die lebendige Substanz.

5. Die Bedeutung des Sauerstoffs für die Erregbarkeit der lebendigen Substanz.

Die zuletzt genannte Rolle des Sauerstoffs ist eine sehr wichtige Tatsache. Es ist daher notwendig, dieselbe so fest wie irgend möglich zu sichern. Das geschieht am besten durch die Untersuchung des Verhaltens der Erregbarkeit aërober Substanzen bei Entziehung von Sauerstoff. Für eine ganze Reihe von lebendigen Substanzen liegen Erfahrungen vor, die zeigen, daß die Erregbarkeit mit der Sauerstoffentziehung sinkt und mit erneuter Sauerstoffzufuhr wieder steigt. Ich möchte nur einige besonders prägnante Fälle herausgreifen.

Für die einzelne Zelle konnte ich bei Rhizoplasma Kaiseri, einem großen, nackten, orangegelben Rhizopoden des roten Meeres (Fig. 15), bereits auf meiner Reise 1894/95 feststellen, daß die Erregbarkeit für mechanische Reize, welche unter normalen Lebensbedingungen dieser Organismen starke Kontraktionsvorgänge auf den langen, verzweigten Pseudopodien hervorrufen, bei Sauerstoffentziehung im reinen Wasserstoffstrom mit dem Aufhören der Protoplasmaströmung vollkommen schwindet und nach erneuter Zufuhr von Sauerstoff mit der Rückkehr der Protoplasmabewegung sich wieder vollkommen herstellt.

Am auffälligsten läßt sich aber die Abhängigkeit der Erregbarkeit vom Sauerstoff für die nervösen Centra demonstrieren. Ich habe zu diesem Zwecke das Rückenmark des Frosches benutzt[1]). Wenn man bei einem Frosch eine Kanüle in die Aorta bindet und die Blutzirkulation durch einen Strom von sauerstoffreier, dem Blute isotonischer Salzlösung ersetzt, so kann man die Centra des Rückenmarks vollständig von der Sauerstoffversorgung isolieren. Als Indikator für die Erregbarkeit dient dabei der Reflex von der Haut auf den Gastrocnemius, oder noch besser bei Reizung des zentralen Ischiadicusstumpfes mit einzelnen Induktionsschlägen der Reflex auf den Triceps, der durch Steigerung der Reflexerregbarkeit des Rückenmarks mittels Strychninvergiftung noch beträchtlich verstärkt werden kann. Prüft man nun die Reflexerregbarkeit im Beginn des Versuchs, so erhält man auf jeden einzelnen Reiz infolge der Strychninvergiftung einen längerdauernden maximalen Tetanus (Fig. 16*A*). Je länger aber der Sauerstoffmangel andauert, um so kürzer werden die Tetani, die man bei Prüfung mit einem Einzelreiz erhält (Fig. 16*B*). Bald gleichen diese Reflextetani nur noch kurzen Einzelzuckungen (Fig. 16*C*), die mit fortdauerndem Sauerstoffmangel niedriger werden. Schließlich wirken dieselben Reize, die vorher starke und lange tetanische Reflexkontraktionen hervorriefen, überhaupt nicht mehr. Durch Verstärkung der Reizintensität innerhalb gewisser Grenzen

1) Max Verworn, Ermüdung, Erschöpfung und Erholung der nervösen Centra des Rückenmarks. Ein Beitrag zur Kenntnis der Lebensvorgänge in den Neuronen. Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt., 1900. Suppl. — Derselbe, Ermüdung und Erholung. In Berliner klin. Wochenschr. 1901.

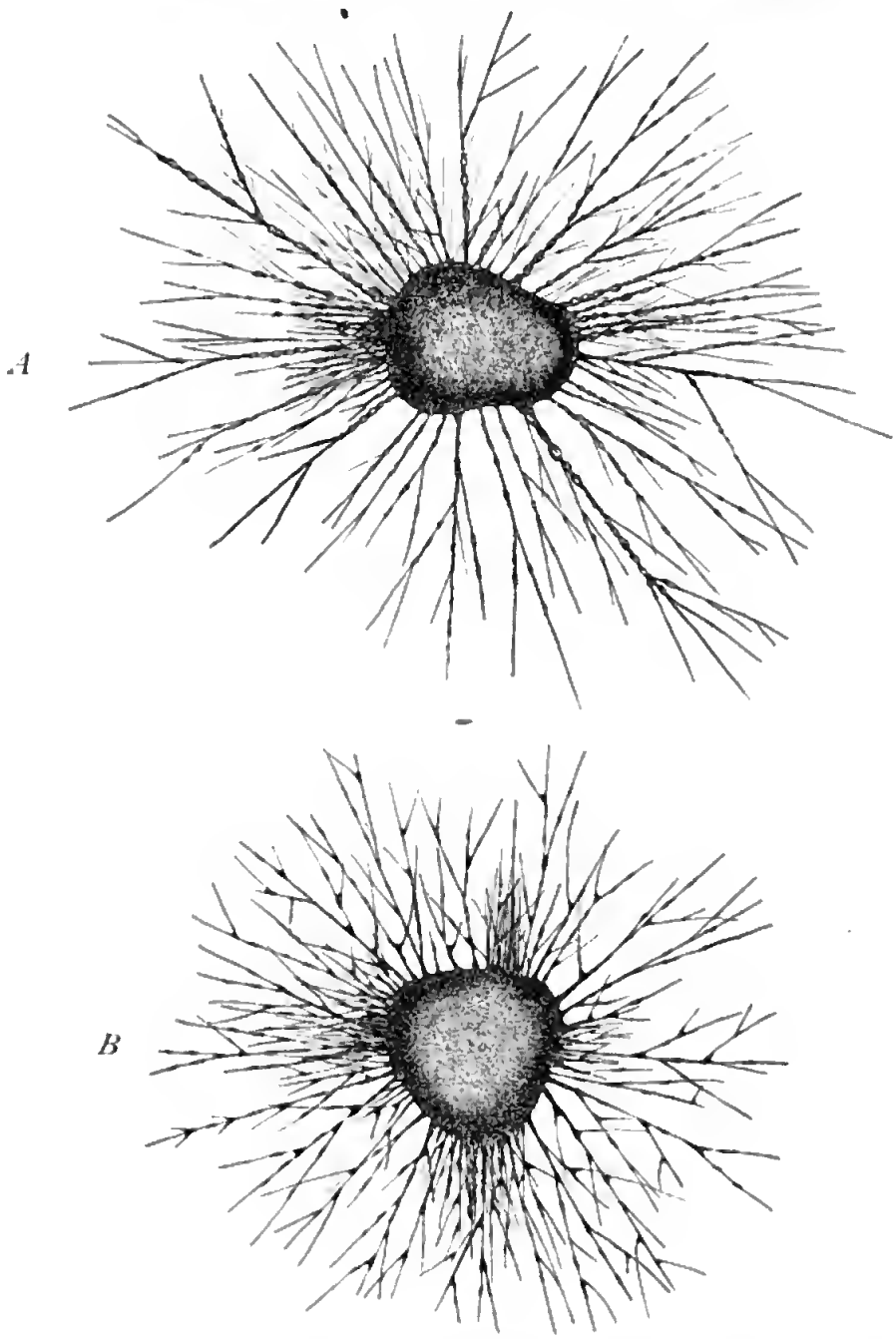
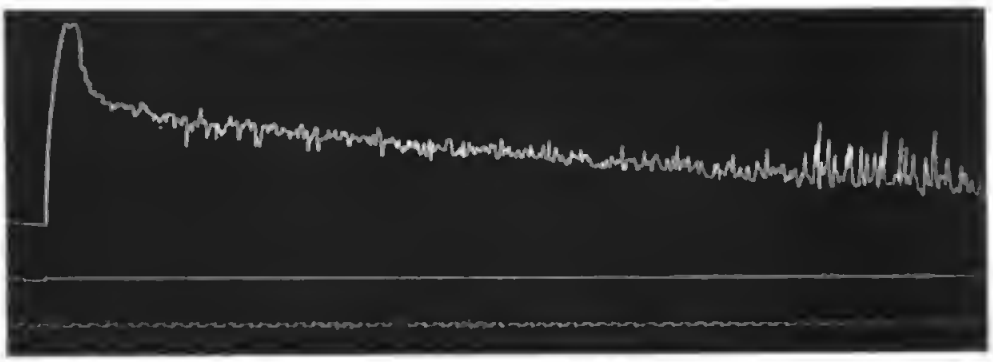
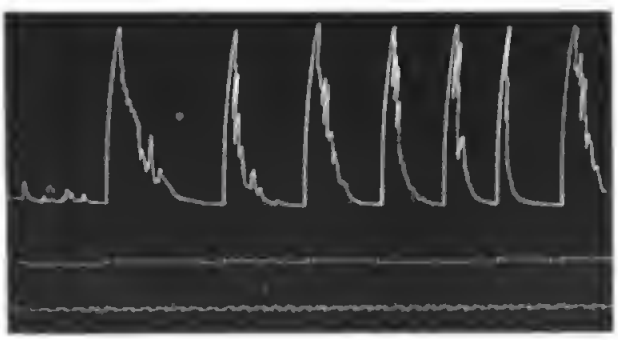


Fig. 15. Rhizoplasma Kaiseri. *A* Ein Individuum im ungestörten Zustande. Die Pseudopodien werden durch zentrifugale Protoplasmaströmung immer weiter ausgestreckt und weiter verzweigt. *B* Ein Individuum nach 1½ stündigem Aufenthalt in reinem Wasserstoff. Die Pseudopodien sind durch allmähliches Überwiegen der zentripetalen Protoplasmaströmung mehr und mehr verkürzt worden. Die Protoplasmaströmung ist nach einiger Zeit nur noch zentripetal und immer langsamer geworden, so daß sie kaum noch wahrnehmbar ist. Dabei haben sich an den Verzweigungsstellen kleine eckige Anhäufungen des zentripetalfließenden Protoplasmas gebildet. Die Erregbarkeit für mechanische Reize ist in diesem Zustande stark gesunken.

sind jetzt zwar wiederum kurze Zuckungen hervorzurufen, aber die Erregbarkeit sinkt schnell immer mehr ab, bis endlich selbst die stärksten Reize keine Wirkung mehr haben. Ersetzt man dagegen jetzt die sauerstoffreie Salzlösung, welche als Spülflüssigkeit benutzt wurde, durch eine mit Sauerstoff gesättigte Salzlösung oder durch arteriell gemachtes Rinderblut, so kehrt die Erregbarkeit in wenigen Minuten wieder zurück und erreicht sehr bald wieder die maximale Höhe, die sie unter dem Einfluß der Strychninvergiftung besitzt. Die schwächsten Einzelreize rufen wieder



A



B

C

Fig 16. Kurven von Reflexzuckungen bei Erstickung des Rückenmarks vom Strychninfrosch. *A* Anfangsstadium: Langandauernder Strychnintetanus. *B* Vorgeschrittenes Stadium: die Strychnintetani sind ganz kurz geworden. *C* Endstadium: Induktionsschläge geben nur noch bei geringer Frequenz kurze Einzelzuckungen, bei größerer Frequenz nur eine einzige Anfangszuckung. Die unterste Linie gibt die Zeit in Sekunden, die darüber befindliche die Reize an.

neue Tetani hervor. Verdrängt man die sauerstoffhaltige Spülflüssigkeit von neuem durch sauerstoffreie Salzlösung, so wiederholt sich der Hergang in derselben Weise, und man kann sich durch wiederholten Wechsel der Spülflüssigkeit in der schlagendsten Weise davon überzeugen, wie mit der Sauerstoffzufuhr und ihrer Unterbrechung jedesmal die Erregbarkeit kommt und geht. Das ist eins der schönsten Beispiele für die enge Abhängigkeit der Erregbarkeit vom Sauerstoff.

Indessen auch am Nerven läßt sich in der gleichen Klarheit dieselbe Tatsache beobachten. H. von Baeyer hat im Göttinger Laboratorium zum ersten Male die Abhängigkeit der Erregbarkeit des Nerven vom Sauerstoff nachgewiesen. Ich habe dann mit der Methode der Reizschwellenbestimmung die Veränderungen in der Erregbarkeit während der Erstickung genau verfolgt und Fröhlich[1]) hat diese Versuche bald darauf weiter fortgesetzt. Zieht man den Nerven eines Nervmuskelpräparates vom Frosch (Fig. 17 *J*) durch eine mit Platinelektroden versehene Glaskammer (Fig. 17 *G*), die vollkommen abgedichtet werden kann, und verdrängt man die Luft in der Kammer durch einen Strom vollkommen reinen Luftstickstoffes, so kann man bei Prüfung der innerhalb der Glaskammer befindlichen Nervenstrecke mit einzelnen Öffnungsinduktionsschlägen beobachten, daß ihre Erregbarkeit, gemessen an der Reizschwelle für die Muskelzuckungen, immer mehr und mehr absinkt, bis es nach einigen Stunden so starker Reize bedarf, daß sie die Grenze der aus der Kammer heraustretenden Stromschleifen erreichen. Läßt man nun statt des Stickstoffstromes wieder Luft oder

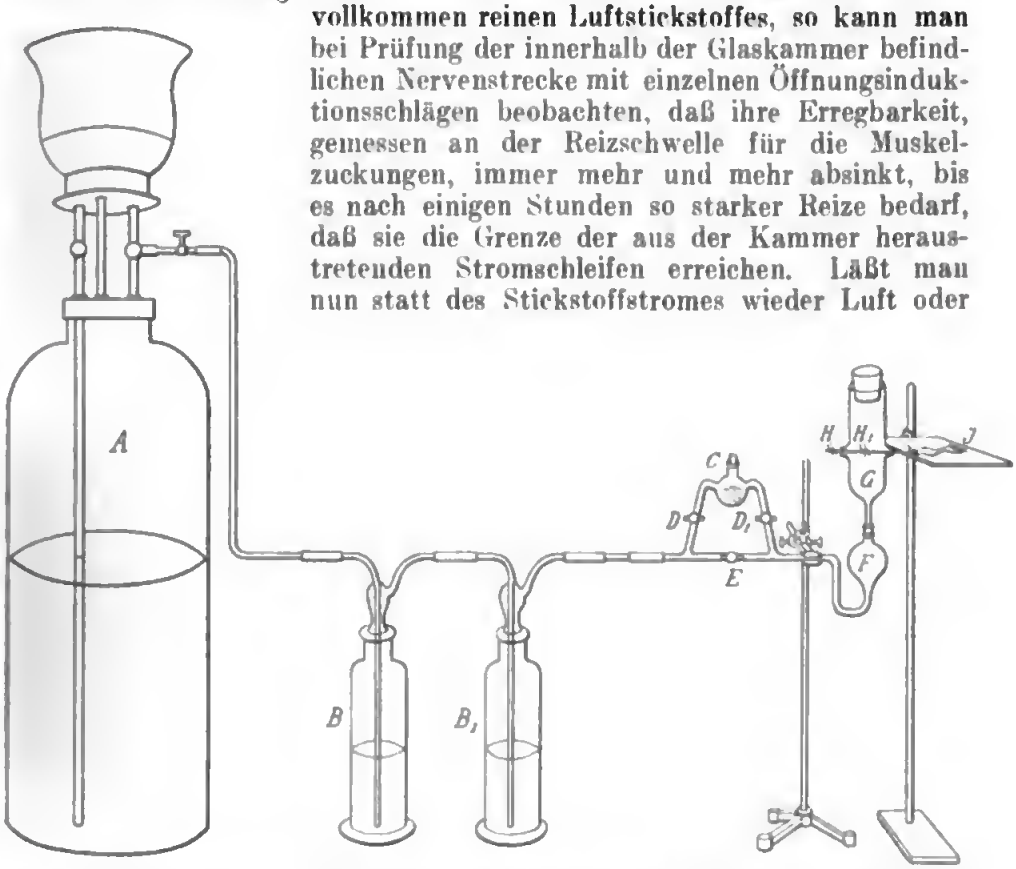


Fig. 17. Anordnung für Erstickungsversuche am Nerven. *A* Gasometer mit reinem Stickstoff; *B* und B_1 Waschflaschen zur Sicherung vor etwaigen letzten Sauerstoffresten; *C* kugelförmige Glaskammer für Narkoseversuche; *D*, D_1, *E* Glashähne; *F* feuchte Glaskammer; *G* Gaskammer für den Nerven; *H* und H_1 zwei Elektrodenpaare; *J* Nervmuskelpräparat des Frosches auf einem Stativ liegend.

reinen Sauerstoff durch die Kammer strömen, so erholt sich der Nerv fast momentan. In einer Minute ist seine Erregbarkeit wieder bis zur vollen Höhe angestiegen und man kann denselben Versuch mit dem gleichen Resultat von neuem beginnen. Dieselben Ergebnisse erhält man

1) Fr. W. Fröhlich, Das Sauerstoffbedürfnis des Nerven. Zeitschr. f. allg. Physiologie 1904, Bd. III.

auch, wie FILLIÉ[1]) schließlich gezeigt hat, bei Erstickung des Nerven in Flüssigkeiten.

Aus allen diesen Tatsachen, die sich durch zahlreiche Erfahrungen an anderen aëroben Objekten vermehren ließen, ergibt sich zur Genüge die fundamentale Bedeutung des Sauerstoffs für die Erregbarkeit der lebendigen Substanz. Der Sauerstoff ist es in erster Linie, der bei allen aëroben Organismen den hohen Erregbarkeitsgrad unterhält. Daher sind alle lebendigen Systeme, die sich durch besondere energetische Leistungsfähigkeit und durch starke Reizerfolge bei Einwirkung von Reizen auszeichnen, wie die Wirbeltiere und Insekten, obligat aërobe Organismen, während die ausgesprochenen anaërob lebenden Organismen, wie manche Bakterien, Hefezellen, parasitäre Tiere usw. ihnen gegenüber viel geringere Leistungen aufweisen.

Fassen wir schließlich alles noch einmal kurz zusammen, so gewinnen wir folgendes Bild von dem durch einen momentanen Einzelreiz ausgelösten Zerfall. Wodurch auch immer der Reiz im gegebenen Falle erregend wirken mag, ob durch Veränderung in der Ionenkonzentration des lebendigen Systems oder durch Steigerung der intramolekularen Atombewegungen oder sonst irgendwie, auf jeden Fall löst er einen beschleunigten Zerfall der am funktionellen Stoffwechsel beteiligten komplexen Moleküle aus, deren Art im speziellen Fall verschieden sein kann. In der Mehrzahl der bisher näher bekannt gewordenen Fälle sind es stickstoffreie organische Verbindungen, die den funktionellen Partialgliedern des Stoffwechsels als Material dienen. Bei anaërober Lebensweise erfolgt dieser Zerfall unter Beteiligung enzymatischer Prozesse anoxydativ, wobei meist größere Bruchstücke aus dem Zerfall der komplexen Moleküle resultieren, so daß die Energieproduktion entsprechend gering ist. Bei aërober Lebensweise dagegen verläuft der Zerfall unter der Form einer oxydativen Aufspaltung der komplexen Moleküle bis zu Kohlensäure und Wasser, so daß die Energieproduktion hohe Werte erreicht. Wie dieser Zerfall aber in seinen einzelnen Phasen sich abspielt und über welche Zwischenreaktionen er bis zur Bildung der Endprodukte führt, entzieht sich in den Einzelheiten noch unserer Kenntnis. Eine Verallgemeinerung aus dem Verhalten einzelner Organismengruppen wäre in dieser Beziehung verfrüht. Jedenfalls haben wir keine Berechtigung, die unter bestimmten Verhältnissen ermittelte Tatsache, daß der Zerfall in zwei Phasen verläuft, d. h. in einer enzymatischen Zerlegung des komplexen Moleküls in größere Bruchstücke und darauf erst einer oxydativen Aufspaltung dieser Bruchstücke in Kohlensäure und Wasser, auf alle Verhältnisse und auf sämtliche aërobe Organismen zu übertragen.

Das etwa ist das Bild, das wir uns heute von den primären Gliedern des funktionellen Erregungsvorganges machen können.

D. Die sekundären Glieder des Erregungsvorganges.

An die primäre Erregung schließt sich unter normalen Bedingungen sofort eine Reihe sekundärer Prozesse an, das ist die Selbststeuerung

1) H. FILLIÉ, Studien über die Erstickung des Nerven in Flüssigkeiten. Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1908, Bd. VIII.

des Stoffwechsels. Die Restitution nach einer funktionellen Erregung ist eine alte Erfahrungstatsache, aber wie verläuft sie in ihren Einzelheiten?

Wenn es sich bei den funktionellen Partialgliedern des Stoffwechsels um den Zerfall von stickstoffreien Atomgruppen handelt, so müssen bei der funktionellen Restitution zunächst die mit der Kohlensäure und dem Wasser ausgetretenen Kohlenstoff-, Wasserstoff- und Sauerstoffatome in der nötigen Menge und entsprechenden Bindung wieder ersetzt werden. Das geschieht bekanntlich mit Hilfe der Nahrung und des aufgenommenen Sauerstoffes. Aber es ist unbedingt nötig, daß diese Stoffe gerade am Ort, wo sie zum Aufbau gebraucht werden, jeden Augenblick in entsprechender Form vorhanden sind, denn es liegt im Interesse des Haushalts der lebendigen Substanz, daß sie nach jeder funktionellen Inanspruchnahme möglichst schnell wieder reaktionsbereit ist. In der Tat erfolgt ja auch die Restitution unter günstigen Bedingungen sehr schnell, bei verschiedenen Formen der lebendigen Substanz allerdings mit verschiedener Geschwindigkeit, ganz besonders schnell beim Nerven. Von diesem Gesichtspunkte aus muß der Gedanke sich aufdrängen, daß die lebendige Substanz sich von der vielfach schwankenden Zufuhr dieser Stoffe aus dem Medium in gewissem Grade unabhängig gemacht hat, indem sie sich einen Vorrat der nötigen Ersatzstoffe in geeigneter Form angelegt hat.

1. Das organische Reservematerial der Zelle.

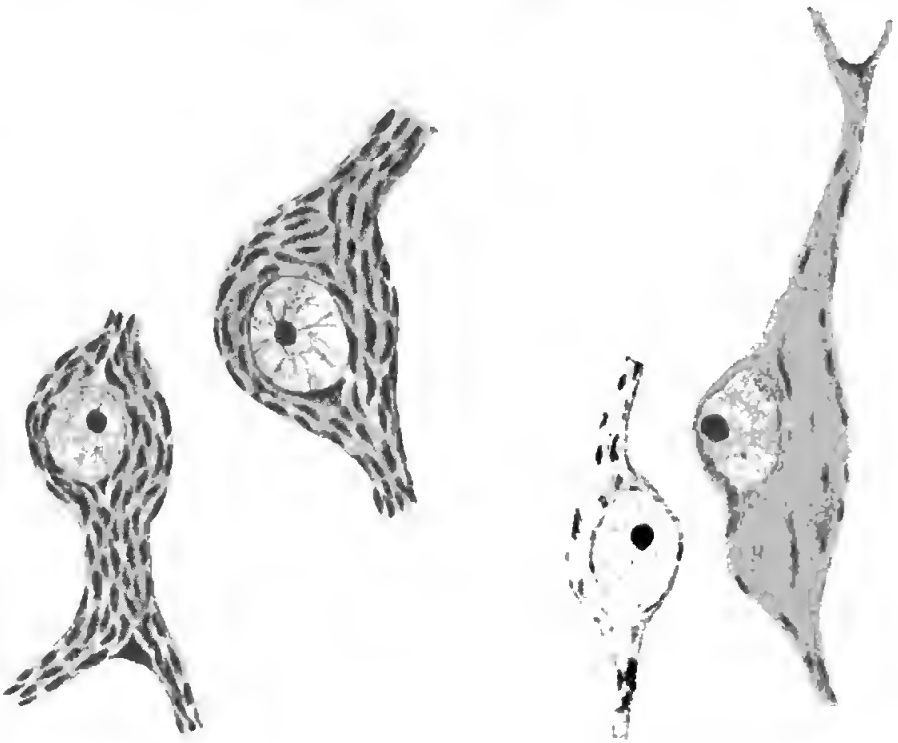
Für die organischen Ersatzmaterialien läßt sich diese Annahme sehr leicht als zutreffend erweisen. Die Tatsache, daß lebendige Organismen unter Umständen sehr lange hungern können, ohne ihre Leistungsfähigkeit einzubüßen, läßt keine andere Deutung zu, als daß Reservevorräte von organischem Ersatzmaterial in größerer Menge vorhanden sind. Jeder Physiologe weiß aus seinem Laboratoriumsbetrieb, daß Frösche über 1 Jahr hungern können, dabei stark abmagern, aber immer noch beträchtliche Arbeitsleistungen mit ihren Muskeln verrichten. Selbst Organe und Gewebe, die von jeder Nahrungszufuhr durch Blut und Lymphe abgeschnitten sind, vermögen noch viele Stunden lang Arbeitsleistungen zu vollziehen. Die Ganglienzellen im Rückenmark des Frosches können bei dauernder Durchspülung des Tieres mit sauerstoffreicher Salzlösung ohne Spur von organischen Stoffen bei Zimmertemperatur sogar unter Strychninwirkung, wie H. von Baeyer[1]) gezeigt hat, 9 Stunden und darüber existieren, ehe sie unerregbar werden, und die Nerven und Muskeln des Tieres behalten unter diesen selben Bedingungen ihre Erregbarkeit noch bedeutend längere Zeit.

In der Tat lassen sich ja auch die organischen Reservematerialien innerhalb der verschiedensten Zellen in Gestalt von geformten Einlagerungen des Protoplasmas histologisch nachweisen und wie z. B. die Nisslschen Schollen in den Ganglienzellen durch angestrengte Tätigkeit[2])

1) H. v. Baeyer, Zur Kenntnis des Stoffwechsels in den nervösen Zentren. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1902, Bd. I.

2) Gustav Mann, Histological changes induced in sympathic motor and sensory nerve cells by functional activity. In Journ. of Anat. and Physiol. 1894.

oder wie die Granula in den Infusorienzellen durch Hungern[1]) zum Verschwinden bringen. Eine histologische Untersuchung des Rückenmarks von Strychnin-Fröschen, die von uns teils unter Sauerstoffausschluß, teils unter dauernder Sauerstoffzufuhr durchspült worden waren, hat Gordon Holmes[2]) in Edingers Laboratorium ausgeführt. Seine Ergebnisse sind recht demonstrativ. Bei Fröschen, die bis zum Erlöschen der Reflexerregbarkeit eine halbe Stunde lang mit sauerstoffreier Lösung durchspült worden waren, zeigten die motorischen



A *B*

Fig. 18. Motorische Ganglienzellen aus den Vorderhörnern des Froschrückenmarkes. Mit Methylenblau gefärbt. *A* normal. *B* nach 9stündiger angestrengter Arbeit bei dauernder Durchspülung des Tieres mit einer sauerstoffgesättigten physiologischen Salzlösung. Das Tier hatte erst zuletzt seine Reflexerregbarkeit verloren. Die Tigroidschollen sind fast verschwunden. Nach Gordon Holmes.

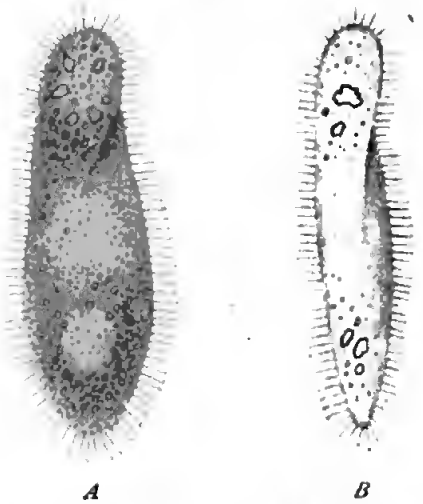
Zellen der Vorderhörner nur kaum merkliche Veränderungen gegenüber den Zellen eines normalen Rückenmarks. Die Tigroidschollen, die das organische Reservematerial der Ganglienzellen repräsentierten, waren bei Färbung mit Methylenblau ein wenig blasser. Bei Fröschen dagegen, deren Rückenmark 8—9 Stunden mit sauerstoffgesättigter Lösung durchspült war und die noch zuletzt Reflexzuckungen gegeben hatten, waren die Tigroidschollen fast vollständig verschwunden und das Proto-

1) Wallengren, Inanitionserscheinungen der Zelle. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1902, Bd. I.

2) Gordon Holmes, On morphological changes in exhausted ganglion cells. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1903, Bd. II.

plasma erschien nur schwach diffus gefärbt (Fig. 18). Ebenso verschwinden im Hunger bei Infusorien die zahlreichen Granula, welche dieselben bei gutem Ernährungszustande im Protoplasma enthalten, schon nach kurzer Zeit, und der Zellkörper wird schlank und schmächtig (Fig. 19).

Wir werden uns aber jedenfalls vorstellen müssen, daß eine gewisse Menge der organischen Nahrungsstoffe auch bereits in zubereiteter Form in der Zelle vorhanden ist, und daß in dem Maße, wie die Menge dieser bereits präparierten Stoffe verbraucht wird, neue Vorratsmassen durch verschiedene präparatorische Prozesse, unter denen die Enzymwirkungen eine Hauptrolle spielen dürften, in diejenige Form gebracht werden, in der sie geeignet sind, sogleich bei Bedarf in die Lücke einzutreten, die durch den Zerfall entsteht. Für die Annahme solcher den Umsatz der Reservematerialien und seinen Umfang regulierenden Prozesse haben wir tatsächliche Anhaltspunkte, die zuerst wiederum besonders von den Pflanzenphysiologen gewonnen worden sind. So besteht, wie z. B. PFEFFER[1]) bei manchen Pilzen und Bakterien gefunden hat, zwischen dem diastatischen Abbau der als Reservematerial aufgespeicherten Kohlehydrate und der Menge des zugeführten Traubenzuckers ein kompensatorisches Verhältnis derart, daß um so mehr Reservematerial in Traubenzucker gespalten wird, je weniger Traubenzucker von außen her zugeführt wird und umgekehrt, und für Bacillus amylobacter hat DE BARY[2]) schon vor langer Zeit ein analoges Verhältnis zwischen der enzymatischen Zelluloseverdauung und der Quantität des in der Nahrung zugeführten Traubenzuckers beobachtet. Der Bedarf an Traubenzucker und der Umfang der enzymatischen Spaltungsprozesse der Reservematerialien halten sich also im Gleichgewicht. Ähnliche regulatorische Vorgänge sind in neuerer Zeit mehrfach bekannt geworden. Wenn sich nun auch die Einzelheiten in der Gesamtheit dieser präparatorischen Assimilationsprozesse unserer Kenntnis entziehen, so können wir doch mit Sicherheit sagen, daß einerseits immer und überall große Mengen von organischem Reservematerial in der Zelle vorhanden sind und daß andererseits diese Reservematerialien einer



A *B*

Fig. 19. Verlust des organischen Reservematerials im Hunger bei Paramaecium. *A* normales Individuum frisch aus der Kultur entnommen. Das Protoplasma ist mit zahlreichen Granulis von Reservematerial angefüllt. *B* hungerndes Individuum in reinem Wasser. Die Granula im Protoplasma sind fast ganz verschwunden. Der Zellkörper ist schlank und schmächtig geworden.

1) W. PFEFFER, Über die regulatorische Bildung von Diastase. In der math.-phys. Klasse d. Königl. Sächs. Gesellsch. d. Wiss. zu Leipzig, 1896.

2) DE BARY, „Sur la fermentation de la cellulose". In Bull. de la Soc. bot. de France 1879.

Umformung in geeignete Bausteine unterliegen, deren Umfang durch Selbststeuerungsvorgänge nach dem Bedarf geregelt wird.

2. Die Frage nach dem Reservesauerstoff in der Zelle.

Ganz anders liegt die Frage, ob die Zelle auch einen Reservevorrat an Sauerstoff besitzt. In bezug auf diese Frage sind die Meinungen weit auseinander gegangen und auch heute ist hierüber noch keine einheitliche Anschauung gewonnen. Die Tatsache, daß viele rein aërobe Organismen und Gewebe längere oder kürzere Zeit unter völligem Abschluß von Sauerstoff am Leben bleiben, ihre Erregbarkeit behalten und Kohlensäure produzieren, hat schon seit langer Zeit zahlreiche Forscher, wie Liebig, Matteucci, Engelmann, Pettenkofer und Voit, Claude Bernard, Verworn, H. von Baeyer und andere[1]) zu der Deutung geführt, daß in der lebendigen Substanz ein Reservevorrat von Sauerstoff vorhanden sein müsse, der das Leben und die Erregbarkeit noch eine Zeitlang unterhält. Indessen die modernen Erfahrungen über den Übergang vom oxydativen zum anoxydativen Zerfall bei Sauerstoffmangel, wie er bei Pflanzen und gewissen wirbellosen Tieren beobachtet werden kann, haben diese Deutung doch insofern erschüttert, als sie gezeigt haben, daß hier auch eine andere Möglichkeit der Deutung dieser Tatsachen besteht. Tatsächlich ist das Überleben in einem sauerstoffreien Medium in neuerer Zeit von einzelnen Autoren lediglich auf eine sofortige Ablösung des oxydativen durch einen anoxydativen Stoffwechsel bezogen worden.

Man hat daher mehrfach versucht, auf anderen Wegen die Frage zu entscheiden, ob sich in der Zelle Reservesauerstoff findet oder nicht. Ein sehr deutlicher Hinweis auf eine Sauerstoffaufspeicherung im lebendigen Säugetierkörper schien in Versuchen Rosenthals[1]), die er mit seinem Respirationskalorimeter ausführte, gegeben zu sein. Rosenthal beobachtete, daß bei Atmung in einem sauerstoffreicheren Gasgemisch der Atmungsquotient viel niedrigere Werte annahm, als in gewöhnlicher Luft, d. h. also, daß Sauerstoff und zwar in beträchtlicher Menge im Körper zurückgehalten sein mußte. Indessen Falloise[2]) konnte bei Kaninchen, die in einer Atmosphäre von 80% Sauerstoff geatmet hatten, wenn er sie ersticken ließ, keine nennenswert längere Zeit, innerhalb deren der Tod durch Erstickung eintrat, feststellen, als bei Tieren, die in gewöhnlicher Luft geatmet hatten, und Durig[3]) hat aus methodischen Gründen die Richtigkeit der Rosenthalschen Befunde bestritten.

Auf der anderen Seite glaubte Winterstein[4]) für das isolierte Froschrückenmark mit der von Thunberg angegebenen mikrorespi-

1) Vgl. die Literatur darüber bei Winterstein: Der Mechanismus der Gewebsatmung. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1907, Bd. VI.

2) I. Rosenthal, Untersuchungen über den respiratorischen Stoffwechsel. Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. 1902 und Suppl. 1902.

3) Falloise, Influence de la respiration d'une atmosphère suroxygénée sur l'absorption d'oxygène. Travaux du laborat. de physiol. de L. Fredericq, Liège. Tome VI.

4) Durig, Über Aufnahme und Verbrauch von Sauerstoff bei Änderung seines Partiardruckes in der Alveolarluft. Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. 1903, Suppl.

5) Winterstein, Über den Mechanismus der Gewebsatmung. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1907, Bd. VI.

ratorischen Methode den Nachweis geführt zu haben, daß eine Sauerstoffspeicherung nicht stattfinden kann. Er sagte sich: wenn in den Zellen des Rückenmarks aufgespeicherter Sauerstoff vorhanden ist, auf dessen Kosten dieselben in Stickstoff einige Zeit überleben, dann muß, sobald nach einer Erstickung von neuem Sauerstoff zugeführt wird, eine gewisse Quantität wieder zur Aufspeicherung benutzt werden, und der respiratorische Quotient muß infolgedessen bei der Sauerstoffzufuhr nach Erstickung kleiner sein als in Luft. Er fand aber, daß der respiratorische Quotient sich nicht wesentlich verändert und schloß daraus, daß keine Aufspeicherung von Sauerstoff stattfindet. Allein bei diesen Versuchen existiert keinerlei Indikator dafür, in welchem Zustande sich das Rückenmark während der Erstickung und während der Erholung befindet, da das Rückenmark von Muskeln und Nerven abgetrennt ist. Das Rückenmark kann stark geschädigt oder sogar vollkommen abgestorben sein bei der Erstickung und kann sich bei der Sauerstoffzufuhr nur unvollkommen oder überhaupt nicht erholt haben, ohne daß das irgendwie feststellbar gewesen wäre. Aber abgesehen davon, gibt, wie auch Lesser[1]) bereits gegen diese Versuche geltend gemacht hat, der respiratorische Quotient bei der Erholung gar kein Kriterium dafür ab, ob während der Erstickung Kohlensäurebildung durch Sauerstoffatmung aus einem vorhandenen Reservevorrat oder ob Kohlensäurebildung auf anoxydativem Wege stattgefunden hat, da ja in beiden Fällen nach der Erstickung bei Sauerstoffzufuhr der respiratorische Quotient niedriger sein müßte. Die Methode ist also gar nicht imstande, die Frage der Sauerstoffaufspeicherung zu entscheiden.

Da sich die Wintersteinschen Versuche als belanglos für das Problem erwiesen, hat Lesser nunmehr versucht, mit einer ganz anderen Methode die Frage zu lösen, und glaubt seinerseits wirklich die Annahme eines Reservevorrates widerlegt zu haben. Die Methode Lessers bestand darin, daß er bei Frösehen, die einmal in Luft, einmal in Stickstoff gehalten wurden, mittels des Bunsenschen Eiskalorimeters die Wärmeproduktion bestimmte und nach Beendigung jedes Versuches die Kohlensäuremenge ermittelte, welche die Tiere in Luft bzw. in Stickstoff während des Versuches abgegeben hatten. Dabei fand er, daß die Wärmemenge, welche die Tiere, auf 100 g Körpergewicht und Stunde berechnet, in Stickstoff produzierten, erheblich kleiner war, als die Wärmemenge, die sie unter entsprechenden Bedingungen in Luft abgaben, daß dagegen die Kohlensäureproduktion in den ersten Stunden des Aufenthaltes in Stickstoff auf das Doppelte gegenüber derjenigen in Luft gesteigert war. Er schließt daraus, daß der Prozeß der Kohlensäurebildung in Stickstoff ein anderer sein muß, als in Luft, da er mit einer viel geringeren Wärmetönung verläuft, mit anderen Worten, daß die Kohlensäurebildung beim Aufenthalt in Stickstoff nicht aus Oxydationsprozessen auf Kosten von aufgespeichertem Sauerstoff stammen kann. Ich vermag leider auch diese Beweisführung gegen die Annahme eines Reservevorrates von Sauerstoff nicht als bindend anzuerkennen.

1) Lesser, Die Wärmeabgabe der Frösche in Luft und in sauerstoffreien Medien. Ein experimenteller Beweis, daß die CO_2-Produktion der Frösche im sauerstoffreien Raum nicht auf Kosten gespeicherten Sauerstoffes geschieht. Zeitschr. f. Biologie 1908, Bd. LI.

Lesser bestimmt in seinen Versuchen immer erst die Kohlensäuremenge am Schluß des Versuches, d. h. also, er erfährt nur die Gesamtkohlensäureproduktion während eines Zeitraumes von 3½—17 Stunden. Daraus läßt sich aber kein Schluß ziehen auf die Verhältnisse während der ersten Zeit unmittelbar nach Überführung der Tiere in Stickstoff. Auf diese Zeit kommt es hier gerade an. Es kann sehr wohl nach der Überführung in Stickstoff noch für kürzere oder längere Zeit in abnehmendem Maße eine Kohlensäurebildung auf oxydativem Wege stattgefunden haben, ohne daß das im Endresultat hätte zum Ausdruck kommen können. Die Frage nach dem Vorhandensein eines Reservevorrates an Sauerstoff bleibt durch diese Experimente vollkommen unberührt.

Nimmt man einen Reservevorrat an Sauerstoff in der Zelle an, so darf man sich vor allem keine falsche Vorstellung von seiner Größe machen. Er kann, wie ich oft betont habe, immer nur klein sein und darf in keiner Weise verglichen werden mit den großen Massen von organischem Reservematerial, die in der Zelle enthalten sind. Speziell für die Zentra des Frosches würde man unter der Voraussetzung, daß man die nach vollständigem Sauerstoffabschluß noch bestehende Erregbarkeit auf die Anwesenheit eines Sauerstoffvorrates beziehen will, immer nur einen so geringen Sauerstoffvorrat annehmen müssen, daß er bei dauernder maximaler Tätigkeit in Zimmertemperatur schon nach etwa 10—25 Minuten bis auf den letzten Rest erschöpft wäre. Strychninfrösche, deren Blut durch eine sauerstoffreie Kochsalzlösung ersetzt ist, verlieren, wie ich gezeigt habe[1]), bei Stagnation der künstlichen Zirkulation in Zimmertemperatur bereits 10—25 Minuten nach der Verdrängung des Blutes ihre Erregbarkeit vollständig. Bei geringerer Beanspruchung der Tätigkeit dagegen halten die Zentra beträchtlich länger aus, etwa ½—¾ Stunde. Wir pflegen uns die oxydativen Prozesse in der Zelle so vorzustellen, daß sie vermittelt werden durch Sauerstoffüberträger, die Oxydasen. Diese Oxydasen sind in Wirklichkeit nichts anderes als Sauerstoffreservoire im kleinen, wie das Hämoglobin des Blutes im großen Maßstabe. Sie stehen immer gefüllt in Bereitschaft. Wir dürfen uns doch wirklich nicht denken, daß in dem Moment, wo wir einem Frosch das Blut mit einer sauerstoffreien Lösung verdrängt haben, auch bereits keine Spur von Sauerstoff mehr im Körper für Oxydationsprozesse verfügbar wäre. Wäre das der Fall, so müßte die Erregbarkeit gemessen an der Größe des Reizerfolges auch momentan auf einen ganz niedrigen Wert absinken, denn die anoxydativen Zerfallsprozesse sind ja mit einer unvergleichlich viel kleineren Energieproduktion verbunden, als die oxydativen. Wir sehen aber, daß bei Muskeln, Nerven und nervösen Zentren des Frosches, die Erregbarkeit auch nach völliger äußerer Sauerstoffentziehung zunächst noch im wesentlichen auf der alten Höhe bleibt und erst nach einer gewissen Zeit beginnt, ganz allmählich abzunehmen.

Ich habe nun diese letztere Tatsache benutzt, um eine Entscheidung in der Frage des Reservesauerstoffes herbeizuführen, indem ich mir sagte, daß die Erregbarkeitsveränderung eines aëroben Systems vor und

1) Max Verworn, Ermüdung, Erschöpfung und Erholung der nervösen Centra des Rückenmarkes. Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt., Suppl. 1900.

nach der Entziehung der äußeren Sauerstoffzufuhr, wenn sie genau zahlenmäßig verfolgt werden kann, einen außerordentlich feinen Indikator für den Übergang vom oxydativen zum anoxydativen Zerfall abgeben muß[1]). Als ein sehr günstiges Objekt für diese Versuche erwies sich der Nerv, bei dem die Erregbarkeitsveränderungen durch Bestimmung der Schwellenwerte für die Einzelinduktionsschläge eines nach KRONECKERschen Einheiten geaichten Schlitteninduktoriums sehr genau verfolgt werden können. Die äußere Sauerstoffentziehung kann in der oben beschriebenen (p. 91, Fig. 17) Versuchsanordnung ungemein schnell durch einen starken Stickstoffstrom erzielt werden. Nähme man nun

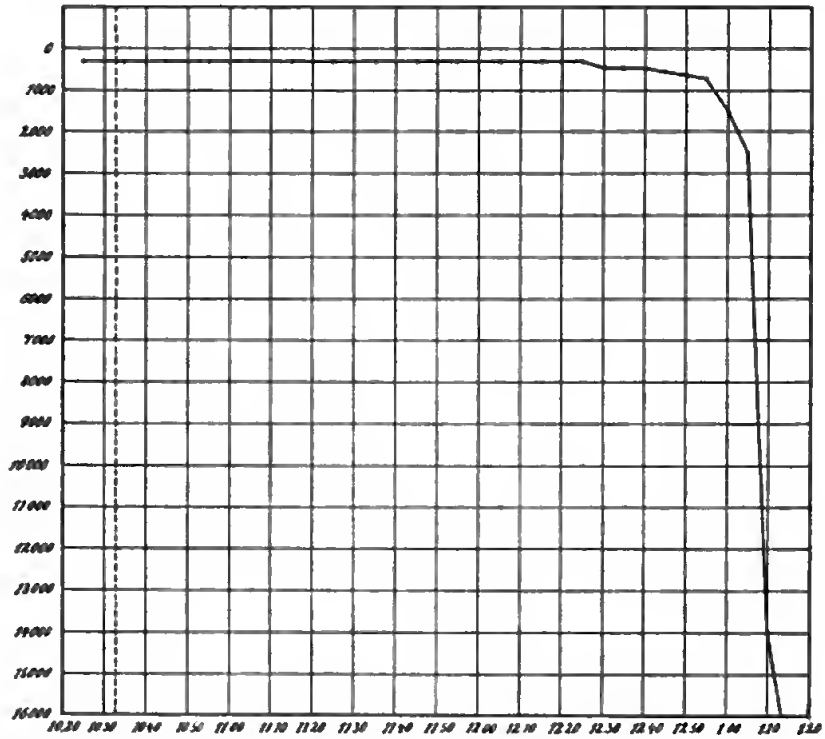


Fig. 20. Kurve des Verhaltens der Erregbarkeit des Nerven bei Erstickung. Die Abszisse gibt die Zeit in Abständen von 10 Minuten, die Ordinatenwerte die Erregbarkeit an, gemessen in Rollenabständen des nach KRONECKERschen Einheiten geaichten Schlitteninduktoriums. Die gestrichelte senkrechte Linie stellt den Beginn der Erstickung vor. Nach Versuchen von LODHOLZ.

an, daß im Nerven keine Spur eines Reservevorrates von Sauerstoff vorhanden wäre, so müßte der bisher oxydativ verlaufende Zerfall plötzlich in den anoxydativen übergehen. Die Energieproduktion bei einer Erregung durch einen momentanen Reiz müßte dementsprechend enorm sinken, d. h. die Erregbarkeit müßte unmittelbar nach Entziehung des äußeren Sauerstoffes eine sehr steile Abnahme erfahren, und die Kurve der Erregbarkeitsveränderung müßte an dieser Stelle einen starken

1) MAX VERWORN, Zur Frage des Reservesauerstoffes in der lebendigen Substanz. Livre jubilaire du Professeur CH. RICHET 1912, page 435.

Knick zeigen. Herr Dr. Lodholz[1]) hat diese Versuche in großer Zahl ausgeführt. Es hat sich dahei ergeben, daß die Kurve der Erregbarkeitsveränderung durchaus keinen plötzlichen Abfall zeigt nach der Entziehung des Sauerstoffes, sondern daß sie vielmehr noch 1—2 Stunden genau auf der gleichen Höhe hleiht, wie vor der Sauerstoffentziehung, und daß sie dann zunächst sehr langsam, darauf immer schneller und schneller ahsinkt (Fig. 20). Dieses Verhalten scheint mir völlig unvereinbar mit der Annahme eines plötzlichen Überganges vom oxydativen zum anoxydativen Zerfall, man müßte denn die doppelte Hypothese machen, daß einerseits nach Entziehung des Sauerstoffes eine unverhältnismäßig viel größere Menge von lebendiger Substanz durch die gleiche Reizintensität anoxydativ zum Zerfall gehracht würde, als vorher oxydativ zerfiel, und daß andererseits diese Menge der anoxydativ zerfallenden Substanz so ahgemessen sein müßte, daß sie genau dieselhe Energiemenge liefert, wie vorher die geringe Menge oxydativ zerfallender Substanz. Zu einer solchen doppelt abenteuerlichen Hypothese wird sich wohl niemand entschließen. Dann aber dürfte keine andere Deutung ühria bleiben, als die, daß ehen auch nach der Entziehung des äußeren Sauerstoffes noch ein gewisser innerer Sauerstoffvorrat im Nerven vorhanden ist, mit dem er seine Erregbarkeit für etwa 1—2 Stunden auf der gleichen Höhe erhalten kann, bis sie mit seinem weiteren Verbrauch allmählich nach und nach absinkt. Mir scheint damit zum ersten Male eine zahlenmäßige Entscheidung in der Frage des Reservesauerstoffes gegeben zu sein, allerdings zunächst nur für die Gewebe des Kaltblüters.

Noch eine andere Tatsache beansprucht in diesem Zusammenhange Interesse. Wir waren im Göttinger Laboratorium bereits mehrfach, hesonders durch das Verhalten der Rückenmarkszentra zu der Annahme gedrängt worden, daß die Sauerstoffaufspeicherung in der Kälte umfangreicher sei als in der Wärme. Fröhlich, der dann diese Frage auf meinen Wunsch auch am Nerven näher prüfte[2]), fand diese Annahme durch seine Versuche in der Tat bestätigt. Er konnte nämlich die interessante Beohachtung machen, daß die Erstickungszeiten des Froschnerven, gemessen an der Dauer der Zeit, die vergeht vom Moment der äußeren Sauerstoffentziehung bis zum Verschwinden der Leitfähigkeit, unter sonst völlig gleichen Bedingungen abhängig sind von der Temperatur, unter der die Tiere vor dem Versuche mehr oder weniger lange gehalten worden waren. Hatten sich die Tiere 1 Woche oder länger bei 18—20° C befunden, so hetrug die Erstickungszeit etwa 1—4 Stunden. Waren sie dagegen 1 Woche oder länger unter einer Temperatur von 4° C gehalten worden, so ergaben sich Erstickungszeiten von 8—15 Stunden. Selbstverständlich wurden die Erstickungsversuche selbst immer bei der gleichen Temperatur vorgenommen, d. h. die Nervmuskelpräparate hatten in allen Versuchen dieselbe Temperatur. Es zeigte sich ferner, daß die Änderung der Erstickungszeit, nachdem die Tiere in eine andere Temperatur übergeführt worden waren, immer nur allmählich sich vollzog, aher stets derart, daß die Erstickungszeit hei Fröschen, die aus der

1) Edward Lodholz, Das Dekrement der Erregungswelle im erstickenden Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1913, Bd. XV.

2) Fr. W. Fröhlich, Das Sauerstoffbedürfnis des Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1904, Bd. III.

Kälte in die Wärme gebracht wurden, viel langsamer abnahm, als sie umgekehrt bei Überführung aus der Wärme in die Kälte zunahm. Diese Tatsachen lassen gar keine andere Deutung zu als die, daß im Nerven bei der Kälte mehr Sauerstoff aufgespeichert wird, als bei der Wärme.

Glücklicherweise ist nun in den letzten Jahren noch auf einem ganz anderen Wege der Nachweis geliefert worden, daß in der Zelle auch des Warmblüters dauernd ein gewisser Vorrat von Sauerstoff vorhanden ist. Dieser Nachweis geschah auf mikrochemischem Wege, namentlich durch die Arbeiten von Unna und Walter Schultze. An einer großen Anzahl von verschiedenartigen Gewebezellen des Warmblüterkörpers, an Leukozyten, Hautzellen, Knorpelzellen, Muskelzellen, Ganglienzellen und anderen hat Unna[1]) mit seiner Rongalitweißmethode „Sauerstoff-

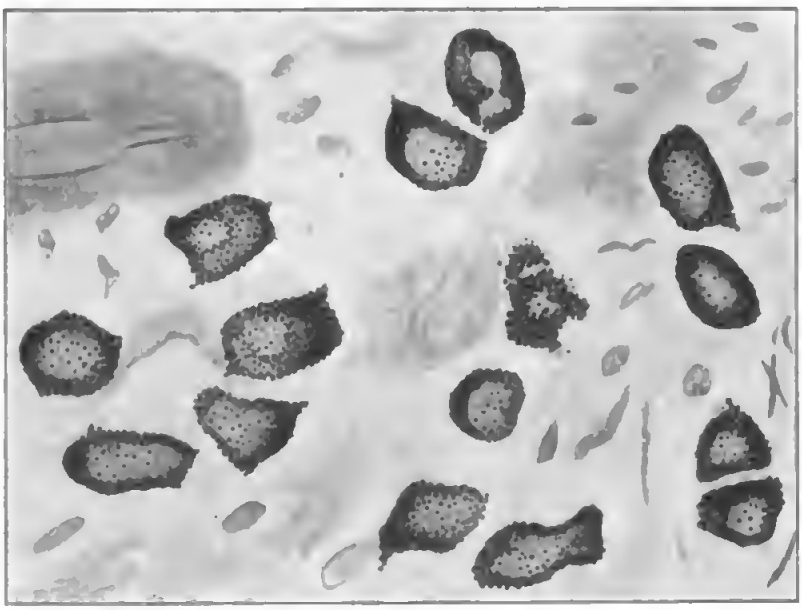


Fig. 21. Mastzellen aus der Oberlippe der Maus mit Färbung der Sauerstofforte. In dem Präparat erscheinen nur die gefärbten Zellen dunkel. In diesen ist der Farbstoff lokalisiert in den Granulis des Protoplasmas. Nach einem Präparat von Prof. Unna.

orte“ in der Zelle darstellen können, an denen Sauerstoff aufgespeichert ist und von denen er in aktiver Form an leicht oxydable Substanzen im Protoplasma abgegeben wird. Das sogenannte „Rongalitweiß“ ist eine farblose Lösung von Methylenblau und Rongalit, die durch aktiven

1) P. G. Unna, Die Reduktionsorte und Sauerstofforte des tierischen Gewebes. Arch. f. mikr. Anat. 1911, Bd. LXXVIII. — Die Darstellung der Sauerstofforte im tierischen Gewebe. Med. Klinik 1912, Nr. 23. — Tatsachen über die Reduktionsorte und Sauerstofforte des tierischen Gewebes. Berlin. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 13. — Zur Chemie der Zelle, Ebenda 1913, Nr. 18—20. — P. G. Unna u. L. Golodetz, Zur Chemie der Haut. IX. Die Verteilung des Sauerstoffes und der Sauerstofforte in der Haut. Dermatologische Wochenschr. 1912, Bd. LIV. — L. Leistikow, Sauerstofforte des tierischen Hautgewebes bei Anämie, venöser Hyperämie und Ödem. Monatshefte f. prakt. Dermatologie 1911, Bd. LIII.

Sauerstoff stark gebläut wird. Legt man einen frischen Gewebeschnitt einige Minuten in diese Lösung, in der er zunächst ungefärbt bleibt, und spült man dann nach dem Eindringen des Gemisches die überschüssige Lösung ab, so färben sich nach kurzer Zeit diejenigen Orte in den Zellen, von denen Sauerstoff abgegeben wird. Solche „Sauerstofforte", von denen Sauerstoff aktiviert und abgegeben wird, sind gewisse Granulaarten im Protoplasma (Fig. 21). Gleichzeitig und unabhängig von Unna hat aber auch Walter Schultze mit seinen Schülern in einer langen Reihe sehr sorgfältiger Arbeiten durch seine Methode der Indophenolblausynthese im Protoplasma den mikroskopischen Nachweis führen können, daß in den verschiedenartigsten Zellen, vor allem Drüsenzellen und Leukozyten des Warmblüterkörpers, sowie auch in aëroben, niemals dagegen ihn obligat anaëroben Bakterien gewisse Granula im Protoplasma eingebettet liegen, welche aktiven Sauerstoff abgeben[1]). Es sind also in allen diesen Fällen Sauerstoffdepots, wie sie die physiologischen Tatsachen fordern, direkt lokalisiert in der Zelle auf chemischem Wege demonstriert worden.

Nach alledem scheint es mir heute nicht mehr berechtigt, die Existenz einer gewissen Menge von Reservesauerstoff in der Zelle zu leugnen, und alle theoretischen Spekulationen, welche auf dem Boden der Annahme erwachsen sind, daß keine Spur von Reservesauerstoff in der Zelle vorhanden sei, werden damit hinfällig.

Es dürfte übrigens auch im wirtschaftlichen Interesse des aëroben Organismus liegen und besonders der Teile, deren Funktion in der Produktion höherer Energiewerte besteht, daß gerade derjenige Stoff, welcher in erster Linie die Energieproduktion beherrscht, stets für die ersten Ansprüche in genügender Menge zur Verfügung steht, sonst würde die Leistungsfähigkeit des aëroben Organismus alle Augenblicke plötzlich versagen oder wenigstens die größten Schwankungen erfahren.

3. Die Selbststeuerung des Stoffwechsels und das Massenwirkungsgesetz.

Müssen wir uns nach alledem vorstellen, daß unter physiologischen Bedingungen zu jeder Zeit alle diejenigen Stoffe, welche zum Ersatz der zerfallenen Moleküle nötig sind, in genügender Menge und geeigneter Form in Bereitschaft liegen, um sofort nach einer Erregung das Verlorene wieder zu restituieren, und daß bei den obligat aëroben Organismen auch stets Sauerstoff in genügender Menge vorhanden ist, um jeden Augenblick die Entladungsbereitschaft durch oxydativen Zerfall für einen neuen erregenden Reiz zu garantieren, so entsteht doch noch die weitere Frage: wie kommt es, daß das beim Zerfall verloren gegangene

1) W. H. Schultze, Über eine neue Methode zum Nachweis von Reduktions- und Oxydationswirkungen der Bakterien. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, I. Abt., 1910, Bd. LVI. — R. Spanjer-Herford, Vergleichende Untersuchungen mit der Indophenol-Oxydasereaktion an Speichel- und Tränendrüsen der Säugetiere. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1911, Bd. 205. — G. Kramer, Beiträge zum sofortigen Nachweis von Oxydations- und Reduktionswirkungen der Bakterien auf Grund der neuen Methode von W. H. Schultze. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, I. Abt., 1912, Bd. LXII. — W. H. Schultze, Die Sauerstofforte der Zelle. Verh. d. Deutschen pathol. Ges. 1913.

Material gerade immer wieder in dem Mengenverhältnis ersetzt wird, welches zur Wiederherstellung des Stoffwechselgleichgewichtes notwendig ist, kurz wie ist die Selbststeuerung des Stoffwechsels mechanisch zu verstehen?

Wir haben in der Erhaltung des Stoffwechselgleichgewichtes einen Vorgang vor uns, dessen Prinzip keineswegs auf die lebendige Substanz beschränkt ist. Ich habe in meiner „Biogenhypothese"[1]) die Tatsache der Selbststeuerung des Stoffwechsels angeknüpft an die chemischen Gleichgewichtszustände miteinander reagierender Massen, indem ich die Selbststeuerung des Stoffwechsels auffaßte als den Ausdruck der Herstellung eines Massengleichgewichtes zwischen der Menge der Nahrungsstoffe und der Menge einer hypothetischen Verbindung der lebendigen Substanz, des Biogens, das fortwährend von selbst zerfällt und sich wieder restituiert. In der Tat haben wir in der Herstellung chemischer Gleichgewichtszustände bei leblosen Reaktionsgemischen ein im Prinzip vollkommenes Analogon zu der Selbststeuerung des Stoffwechsels in der lebendigen Substanz. Die chemischen Tatsachen sind ja allbekannt. Nehmen wir das klassische Paradigma der Äthylazetatbildung aus Essigsäure und Alkohol, so haben wir hier den Fall eines leblosen Systems, in dem sich die Mengen der miteinander reagierenden Substanzen stets im Gleichgewicht miteinander halten. Das Reaktionsgemisch besteht bei Zusammenbringen äquivalenter Mengen von Alkohol und Essigsäure immer aus

$$^1/_3\,\text{Mol}\cdot C_2H_5OH + {}^1/_3\,\text{Mol}\cdot CH_3COOH + {}^2/_3\,\text{Mol}\cdot C_2H_5CH_3COO + {}^2/_3\,\text{Mol}\cdot H_2O$$

Von welchen äquivalenten Mengen Alkohol und Essigsäure wir auch ausgehen mögen, es ändert sich immer nur die absolute Menge der einzelnen Stoffe im Reaktionsgemisch, niemals ihr relatives Mengenverhältnis.

Im lebendigen System haben wir einen durchaus analogen Fall, der sich, abgesehen von der Entwicklung, nur in folgenden Punkten von dem leblosen Paradigma unterscheidet. Erstens werden im lebendigen System fortwährend gewisse Mengen der miteinander reagierenden Substanzen zu- und fortwährend gewisse Mengen der Reaktionsprodukte abgeführt. Zweitens ist das Reaktionsgemisch der lebendigen Substanz komplizierter als das des leblosen Paradigmas. Drittens ist die Reaktionssumme nicht in ihrer Totalität reversibel. Es fragt sich, ob das Momente sind, welche einen prinzipiellen Unterschied begründen zwischen der Selbststeuerung des Stoffwechsels und der Erhaltung chemischer Gleichgewichtszustände. Ich muß gestehen, daß mir das in keiner Weise der Fall zu sein scheint.

Die Tatsache, daß die Organismen in einem Stoffstrom leben, der ihre Nahrung zu- und ihre Stoffwechselprodukte abführt, kann, vorausgesetzt, daß die Prozesse sich überhaupt untereinander ins Gleichgewicht setzen, keinen Einfluß auf den Gleichgewichtszustand haben, solange die äußeren Bedingungen immer in der gleichen Weise bestehen bleiben. Der Gleichgewichtszustand kann erst beeinflußt werden, wenn die Zufuhr der Nahrungsstoffe oder die Abfuhr der Stoffwechselprodukte andere Werte annimmt. Dann kann sich entweder, wie in dem leblosen

---

1) Max Verworn, Die Biogenhypothese, Jena 1913. Vgl. auch Max Verworn, Allgemeine Physiologie, 5. Aufl., 1909.

Paradigma, beim Zusammenbringen verschiedener äquivalenter Stoffmengen ein neuer Gleichgewichtszustand auf einem höheren oder niedrigeren absoluten Massenniveau herstellen — und das ist auch in der lebendigen Substanz beim Wachstum oder bei der Atrophie der Fall — oder es kann das Gleichgewicht gestört werden, wie das im leblosen Reaktionsgemisch eintritt, wenn keine äquivalenten Mengen der reagierenden Substanzen zusammengebracht werden. In beiden Fällen haben wir prinzipielle Übereinstimmung im Verhalten des leblosen und des lebendigen Systems.

Was die größere Komplikation des lebendigen Reaktionsgemisches betrifft, so stellt sie selbstverständlich ebenfalls keinen prinzipiellen Unterschied vor, denn wir kennen auch Gleichgewichtszustände bei chemischen Reaktionen mit mehreren Gliedern und bei inhomogenen Gemischen.

Schließlich ist die Tatsache, daß die Reaktionen im lebendigen System nicht in ihrer Gesamtheit reversibel geleitet werden können, ebenfalls kein Hindernis, die Selbststeuerung des Stoffwechsels im Prinzip als die Restitution eines chemischen Gleichgewichtszustandes aufzufassen, denn es ist sehr wohl die Herstellung eines chemischen Gleichgewichtes denkbar in einem Reaktionsgemisch, in dem nur bestimmte Partialprozesse reversibel sind, ohne daß die Totalität der Reaktionen als Ganzes reversibel zu sein braucht.

Stellen wir uns z. B. folgenden Fall vor. Es seien A und B zwei chemische Stoffe, die miteinander den Stoff C als Reaktionsprodukt bilden:

$$A + B \rightleftarrows C$$

Die Reaktion sei reversibel und es stelle sich ein Gleichgewichtszustand her, der folgende Massenverhältnisse des Reaktionsgemisches zeigt:

$$x\,A + x\,B + y\,C$$

Denken wir uns nun, daß ein Teil des Reaktionsproduktes C, nämlich (y—n) C in der Zeiteinheit sich von selbst zersetzt oder durch irgendeine chemische Reaktion zum Zerfall gebracht wird:

$$(y—n)\,C = z\,D + z\,E$$

und daß die Zerfallsprodukte D und E entweichen oder fortgeschafft werden, so wird sich, falls dafür gesorgt wird, daß A und B immer wieder in gleicher Menge zugeführt werden, zwischen der Bildung und der Aufspaltung von C ein Gleichgewichtszustand herausbilden müssen, bei dem die Menge von C einen dauernd gleichbleibenden Wert hat. Wird durch irgendeinen Eingriff eine größere Menge von C zum Zerfall gebracht, als sonst dauernd in der Zeiteinheit zerfällt, so ist das Gleichgewicht gestört. Es muß sich aber nach dem Aufhören des Eingriffes auf dem alten Niveau wieder herstellen, auch wenn der Zerfall von C zu D und E nicht reversibel ist, weil ja die Reaktion zwischen A und B einerseits und C andererseits einem Gleichgewichtszustande zustrebt. Dieses Prinzip kann direkt übertragen werden auf die lebendige Substanz.

Nimmt man also beispielsweise an, daß die assimilatorischen Prozesse der Stoffwechselkette reversibel wären, so würde sich unter gleichbleibenden Mengenverhältnissen der Nahrungsstoffe nach jedem Zerfall der Assimilationsprodukte unter Fortschaffung der Zerfallsprodukte

dieselbe Menge von Assimilationsprodukten wieder neu bilden müssen, die vorher vorhanden war, und das ist gerade das, was wir bei der Selbststeuerung des Stoffwechsels beobachten.

Demnach dürfte nichts im Wege stehen, das Stoffwechselgleichgewicht als einen speziellen, wenn auch sehr komplizierten Fall eines chemischen Gleichgewichtszustandes aufzufassen und auf die Erklärung der Selbststeuerung des Stoffwechsels nach einer dissimilatorischen Erregung dieselben Prinzipien anzuwenden, die allgemein der Herstellung von chemischen Gleichgewichtszuständen zugrunde liegen. Allerdings werden die speziellen Einzelheiten dieses Vorganges sich erst in dem Maße differenzieren lassen, wie wir überhaupt in die Einzelheiten des Stoffwechsels einer gegebenen Zellform einzudringen vermögen und darin kommen wir bekanntlich nur außerordentlich langsam vorwärts.

Der Restitutionsprozeß nach dem Zerfall der lebendigen Substanz, den ein erregender Reiz hervorruft, besteht aber nicht bloß in dem Ersatz der verloren gegangenen Atomgruppen, sondern auch in der Fortschaffung der Zerfallsprodukte selbst. Diese Fortschaffung kann, soweit einfache chemische Stoffe, wie Kohlensäure und Wasser in Betracht kommen, durch Diffusion geschehen. Für Kohlensäure und Wasser sind die semipermeablen Protoplasmaoberflächen, wie die Erfahrung zeigt, durchgängig. Die Kohlensäure wird daher einfach dem Konzentrationsgefälle folgend die lebendige Substanz verlassen. Das Wasser wird ebenfalls austreten, soweit es den spezifischen Wassergehalt der lebendigen Substanz der durch die Salzmenge auf osmotischem Wege reguliert wird, übersteigt. Ist der osmotische Druck schließlich innerhalb der lebendigen Zelle und im umgebenden Medium gleich groß geworden, so bleibt der Wasseraustausch von innen nach außen und von außen nach innen im Gleichgewicht. Alle diese Vorgänge sind im einzelnen durch die Diffusion verständlich und dieser Teil der Selbststeuerung vollzieht sich einfach auf osmotischem Wege.

Etwas anders liegen die Verhältnisse nur bezüglich solcher Zerfallsprodukte, die kompliziertere organische Verbindungen vorstellen, wie Milchsäure, Fettsäuren, stickstoffhaltige Abkömmlinge des Eiweißzerfalles usw., deren Durchtritt nach außen die Membraneigenschaften der Protoplasmaoberfläche ein Hindernis entgegensetzen. Solche Stoffe werden bekanntlich erst chemisch in diffusible Stoffe übergeführt. Bei dieser Überführung spielt wiederum ihre oxydative Aufspaltung in einfachere Stoffe die Hauptrolle, so daß sekundär aus ihnen ebenfalls Kohlensäure, Wasser und Ammoniak entstehen, deren Austritt sich auf osmotischem Wege vollziehen kann. Auf diese Weise entledigt sich die lebendige Zelle der unbrauchbaren Zerfallsprodukte, welche eine Erregung hinterläßt.

4. Der Umfang der Selbststeuerung.

Schließlich entsteht noch die Frage, ob durch die Selbststeuerung des Stoffwechsels der ursprüngliche Zustand, wie er vor der Einwirkung des Reizes bestand, wirklich in vollkommener Weise wiederhergestellt wird, oder ob selbst die kurzdauernde Einzelerregung dauernde Veränderungen im Protoplasma zurückläßt. Direkt feststellen läßt sich für den momentanen Einzelreiz eine solche dauernde Nachwirkung

nicht, falls der Reiz nicht an Intensität die physiologischen Grenzen übersteigt. Wenn sie vorhanden ist, muß sie unmerklich klein sein. Eine solche unmerklich kleine Dauerwirkung des Reizes müßte aber durch häufige Wiederholung des Reizes zu wahrnehmbarer Größe gesteigert werden können.

Das ist nun in der Tat, wie wir bereits früher sahen, der Fall und kommt zum Ausdruck in der Massenzunahme der lebendigen Substanz bei häufig wiederkehrender funktioneller Erregung. Wir können daher mit großer Wahrscheinlichkeit schließen, daß auch schon nach einem momentanen Einzelreiz eine für sich allein allerdings unmerkliche Wirkung in der Zelle zurückbleibt. Die funktionelle Erregung muß sekundär eine Steigerung der assimilatorischen Phase des ganzen zytoplastischen Stoffwechsels im Gefolge haben. Anders ist das Zustandekommen der Massenzunahme des lebendigen Systems nach häufiger Erregung der funktionellen Partialglieder des Stoffwechsels nicht verständlich. Aber es fragt sich, wie wir uns diese sekundäre Folge mechanisch vorzustellen haben.

Da muß zunächst festgestellt werden, daß wir solche Arbeitshypertrophien bisher nur von Geweben und Organen des vielzelligen Organismus kennen, d. h. von Muskeln, Neuronen, Drüsen usw., aber nicht vom einzelligen Organismus. Für das Zustandekommen der funktionellen Arbeitshypertrophie im Zellenstaat des Wirbeltierkörpers aber liefern uns die Erfahrungen über die Beziehungen zwischen Tätigkeit und Blutversorgung des betreffenden Gewebes oder Organes ein mechanisches Verständnis. Die tätigen Teile zeigen eine Erweiterung der Blutgefäße, also eine vermehrte Blutzufuhr und dementsprechend auch eine vermehrte Lymphströmung. Das heißt mit anderen Worten: die Nahrungszufuhr zur einzelnen Zelle und die Abfuhr der Stoffwechselprodukte in der Zeiteinheit ist vermehrt. Es ist nach den vorigen Erörterungen über die Abhängigkeit der Gleichgewichtszustände von dem Massenverhältnis der reagierenden Stoffe klar, daß sich unter diesen Bedingungen ein Stoffwechselgleichgewicht auf einem höheren Massenniveau einstellen, d. h., daß die lebendige Substanz an Masse zunehmen muß, ebenso wie in dem leblosen Paradigma die absolute Menge des Äthylazetates zunimmt, wenn mehr Alkohol und Essigsäure in äquivalenten Mengen zugeführt wird. Ich habe nun schon früher[1]) die Vermutung ausgesprochen, daß in der Steigerung der Blutzufuhr zu einem Organ bei der funktionellen Inanspruchnahme desselben offenbar ein Selbststeuerungsmechanismus vorliegt, der dadurch zustande kommt, daß gewisse Stoffwechselprodukte der Gewebszellen in dem Maße, wie sie abgegeben werden, auch die Zellen der Gefäßwand an Ort und Stelle beeinflussen, so daß sich die Gefäße erweitern und mehr Lymphe sezernieren. In der Tat ist inzwischen der Nachweis gelungen, daß das der Fall ist. Schwarz[2]) und Ischikawa[3]) haben gefunden, daß speziell die

1) Max Verworn, Die zellularphysiologische Grundlage des Gedächtnisses. Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1907, Bd. VI.

2) Carl Schwarz, Über die Wirkung kleinster Säuremengen auf die Blutgefäße. Ein Beitrag zur Kenntnis der vermehrten Durchblutung tätiger Organe. Pflügers Archiv 1911, Bd. 141.

3) Die Arbeit ist noch nicht publiziert.

schwachen Säuren, die bei starker Tätigkeit der Zellen in größerer Menge abgegeben werden, eine gefäßerweiternde Wirkung ausüben. So ist also hier ein äußerst wichtiger Selbststeuerungsvorgang aufgedeckt, der in das mechanische Verständnis der Arbeitshypertrophie der Gewebezellen bei andauernder funktioneller Erregung noch das letzte Glied einfügt.

Ob aber das gleiche auch für die einzelne frei lebende Zelle gilt, ob der einzellige Organismus ebenfalls bei dauernder funktioneller Erregung eine Massenzunahme erfährt und ob die einzelne Zelle bereits in sich selbst einen entsprechenden Selbststeuerungsmechanismus besitzt, wie der Zellenstaat des Wirbeltierkörpers, darüber fehlen uns bis heute noch alle Erfahrungen.

VI. Die Erregungsleitung.

Inhalt: A. Erregung und Erregungsleitung, p. 108. — B. Die Erregungsleitung im Rhizopodenprotoplasma, p. 109. — C. Die Erregungsleitung in der markhaltigen Nervenfaser, p. 115. — 1. Dekrementlose Leitung, p. 116. — 2. Leitfähigkeit und Erregbarkeit, p. 119. — 3. Das „Alles- oder Nichts-Gesetz", p. 128. — D. Das Prinzip der Erregungsleitung, p. 141. — 1. Die Annahme der Übertragung durch Wärme, p. 142. — 2. Die Theorie der osmotisch-elektrischen Übertragung, p. 143.

A. Erregung und Erregungsleitung.

Wenn wir an irgend einem lebendigen System, sei es eine einzelne Zelle, sei es ein Gewebe, oder sei es ein komplexer Organismus, den Reizerfolg beobachten, den ein erregender Reiz bei lokaler Applikation an irgend einer Stelle des Systems hervorruft, so ist der äußere Indikator, den wir dabei als Ausdruck des Vorganges benutzen, mag er in einer Bewegung oder in einem Aktionsstrom, in einer Stoffproduktion oder in einer Lichtentwicklung, in einer Wärmeabgabe oder in einer Formänderung des Systems bestehen, immer die Resultante aus zwei verschiedenen Prozessen, nämlich aus der primären Erregung, die der Reiz an der direkt von ihm getroffenen Stelle hervorruft, und der sekundären Ausbreitung der Erregung auf die nicht direkt vom Reiz getroffene Nachbarschaft. Wir sind nicht imstande, experimentelle Bedingungen herzustellen, unter denen im Reizerfolge nicht außer der primären Erregung gleichzeitig auch der sekundäre Vorgang der Erregungsleitung mit enthalten wäre, denn alle lebendige Substanz besitzt die Eigenschaft der Erregungsleitung, allerdings in sehr verschieden entwickeltem Grade, weil alle lebendige Substanz Erregbarkeit besitzt und weil die Erregbarkeit die Bedingung sowohl für das Zustandekommen des Erregungsvorganges als für die Erregungsleitung vorstellt.

Wenn ich hier statt allgemein von der Fortleitung des Reizerfolges nur speziell von der Leitung der Erregung spreche, so hat das nicht allein seinen Grund darin, daß hier zunächst speziell von der Analyse des Erregungsvorganges die Rede sein soll, sondern zugleich auch darin, daß andere Reizwirkungen als die Erregung überhaupt nicht auf die Umgebung der vom Reiz getroffenen Stelle weitergeleitet werden.

Obwohl es auf Grund theoretischer Überlegungen bereits ziemlich unwahrscheinlich ist, daß auch Lähmungen vom Ort ihrer Entstehung

aus sich fortpflanzen, kann man sich auch experimentell sehr leicht davon überzeugen, daß die Lähmung, die ein Reiz hervorruft, immer auf den Ort der Reizeinwirkung beschränkt bleibt. Ein besonders günstiges Objekt dafür bietet der Nerv. Wenn man den Ischiadicus eines Nervenmuskelpräparates vom Frosch in der bereits früher beschriebenen Weise mit seinem Ende durch eine mit Elektroden versehene Gaskammer zieht und an die peripherwärts außerhalb der Kammer zum Muskel hinführende Strecke des Nerven ebenfalls ein Elektrodenpaar anlegt, kann man die in der Gaskammer gelegene Strecke des Nerven in der verschiedensten Weise, z. B. durch Erstickung in reinem Stickstoff, durch Narkose mit Äther, Chloroform, Kohlensäure, oder anderen Gasen, durch Temperaturerhöhung, durch Osmose oder sonst irgendwie bis zum vollständigen Verlust ihrer Reaktionsfähigkeit lähmen, ohne daß sich an der abwärts außerhalb der Kammer nach dem Muskel hin gelegenen Nervenstrecke auch nur die geringste Abnahme der Erregbarkeit bemerkbar machte. Die Zuckungen des zugehörigen Muskels, die man bei Reizung der peripherischen Strecke mit einer bestimmten Reizintensität erhält, bleiben unverändert gleich hoch, selbst wenn die gelähmte Strecke schon vollständig abgestorben ist. Auch die zentrale Hemmung der Ganglienzelle eines motorischen Neurons läßt den Erregbarkeitsgrad der zugehörigen Nervenfaser vollkommen unberührt, wie ich speziell für die reflektorische Hemmung der motorischen Rückenmarksneurone beim Hunde demonstrieren konnte[1]). Was vom Nerven fortgeleitet wird, ist lediglich der Erregungsvorgang.

Es ist aber unsere Aufgabe, die Bedingungen der Erregungsleitung im einzelnen zu analysieren, um so einen tieferen Einblick in den Mechanismus dieses Vorganges zu gewinnen.

Wenn wir eine Reihe verschiedenartiger Typen der lebendigen Substanz vergleichend überblicken, so finden wir, daß sie sich hinsichtlich ihrer Erregungsleitung in folgenden Punkten unterscheiden: in bezug auf die Intensität, mit der sich die Erregung fortpflanzt, in bezug auf die Länge der Strecke, über die sie sich ausbreitet, und in bezug auf die Geschwindigkeit, mit der sie geleitet wird. Diese Verhältnisse werden am besten charakterisiert durch zwei Extreme, die ich als Paradigmata hinstellen möchte. Das eine Extrem bildet das Rhizopodenprotoplasma, das andere die Nervenfaser. Zwischen beiden bewegen sich die Leitfähigkeitsverhältnisse aller anderen lebendigen Substanzen in mannigfaltigster Abstufung.

B. Die Erregungsleitung im Rhizopodenprotoplasma.

Nicht alle Zellformen liefern gute Objekte für das Studium der Erregungsleitung. Unter den Rhizopoden jedoch finden sich zahlreiche Formen, die wegen der überwiegend eindimensionalen Entwicklung ihrer langgestreckten, finger- oder fadenförmigen Pseudopodien oft allerdings bei nur mikroskopischen Dimensionen ähnlich günstige Bedingungen für die Untersuchung bieten wie der Nerv. Überhaupt stellt

1) Max Verworn, Zur Physiologie der nervösen Hemmungserscheinungen. Archiv f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt., Suppl. 1900.

eine Rhizipodenzelle mit langen, gerade ausgestreekten Pseudopodien ein ausgezeichnetes Objekt vor für einen Vergleich mit einem Neuron. Es drängen sich bei beiden auf Grund ihrer äußerlichen morphologisehen Ähnlichkeit aueh maneherlei physiologisehe Parallelen auf, so weitgehend sich aueh beide in bezug auf einzelne Momente voneinander unterscheiden. Ein Vergleieh der Rhizopodenzelle mit dem Neuron kann uns daher vor manchen falsehen Verallgemeinerungen bewahren, die wir aus der einseitigen Untersuehung des Nerven zu abstrahieren geneigt sind. Das trifft ganz besonders zu in bezug auf die Erregungsleitung, die man früher fast aussehließlich am Nerven und höchstens gelegentlieh am Muskel studiert hat, der ähnliehe Verhältnisse bietet. Der Nerv aber als dasjenige lebendige Objekt, bei dem die Funktion der Erregungsleitung ganz besonders hoeh entwiekelt ist, galt aueh zugleieh als der Typus, an dem man diesen Vorgang am leichtesten analysieren und von dem aus man am ehesten zu allgemeinen Vorstellungen über den Erregungsleitungsvorgang gelangen zu können glaubte. Dieser Gedanke hat zu sehweren Irrtümern geführt, weil der Nerv gerade wegen der hohen Entwieklung seiner Leitfähigkeit ganz einseitig spezialisierte Verhältnisse zeigt, die, wie sieh ergeben hat, durehaus nicht übertragen werden dürfen auf die anderen Formen der lebendigen Substanz.

Ein günstiges Objekt unter den Rhizopoden, das auch überall leicht zu haben ist, bietet für das Studium der Erregungsleitung die in kleinen Teichen lebende Gattung Difflugia, die ein zierliches, aus Sandkörnehen, Diatomeenschalen oder selbstproduziertem Material gebautes Gehäuse von Urnen- oder Flasehen- oder Birnenform besitzt, aus dessen Öffnung der naekte Protoplasmakörper seine fingerförmigen, vollkommen hyalinen Pseudopodien oft bis zu beträehtlicher Länge herausstreckt (Fig. 22 *A*). Beobachtet man eine größere Anzahl von Difflugien in einem flaehen Sehälehen mit Wasser unter dem Mikroskop, so sieht man, wie lange Pseudopodien nieht selten gerade in entgegengesetzter Riehtung aus der Öffnung des Gehäuses hervortreten und sieh auf der Unterlage weithin ausstreeken. Solehe Fälle mit entgegengesetzt vorgestreekten Pseudopodien bieten besonders günstige Verhältnisse für die Beobachtung der Erregungsleitung, denn wir können z. B. unter dem Mikroskop das eine Pseudopodium an seinem äußersten Ende mit einer spitzen, eingefetteten und wieder abgewischten Nadel ganz lokalisiert dureh leiehte Berührung oder durch Druck schwäeher oder stärker reizen und dann die Ausbreitung des Reizerfolges nach der anderen Seite hinüber verfolgen. Das Difflugienpseudopodium hat dem Nerven gegenüber den großen Vorzug, daß man die Erregung an ihm direkt in der Form einer äußerlich sichtbaren Veränderung beobaehten kann. Sie maeht sieh bemerkbar bei sehwäeherer Reizung in einem Runzeligwerden der vorher völlig glatten Oberfläche (Fig. 22 *B*), bei stärkerer Reizung in der Differenzierung des hyalinen Protoplasmas zu einem stark lichtbrechenden Aehsenstrang und einer trüben, myelinartig geformten peripherischen Masse (Fig. 23) unter gleiehzeitiger Retraktion des Pseudopodiums nach dem zentralen Zellkörper. Wenn alle diese Dinge nun zwar mikroskopisehe Dimensionen haben, so läßt sieh doeh mit ihnen bei einiger Übung sehr leieht unter dem Mikroskop experimentieren. Auf diese Weise konnte ieh bequem einige Gesetzmäßigkeiten, die der Erregungs-

leitung zugrunde liegen, ermitteln[1]). Dabei hat sich folgendes ergeben:

Alle drei Faktoren: Die Intensität, mit der sich die Erregung von der Reizstelle aus fortpflanzt, die Länge der Strecke, über welche die Fortleitung stattfindet und schließlich die Geschwindigkeit der Ausbreitung, sind Funktion der Reizintensität und ändern sich mit derselben stets in gleichem Sinne. Reizt man ein Pseudopodienende nur schwach durch vorsichtige Berührung, so beschränkt sich der Reizerfolg auf ein leichtes Wellig- oder Runzeligwerden der Oberfläche, das sich nur langsam auf die nächste Umgebung ausbreitet, während die

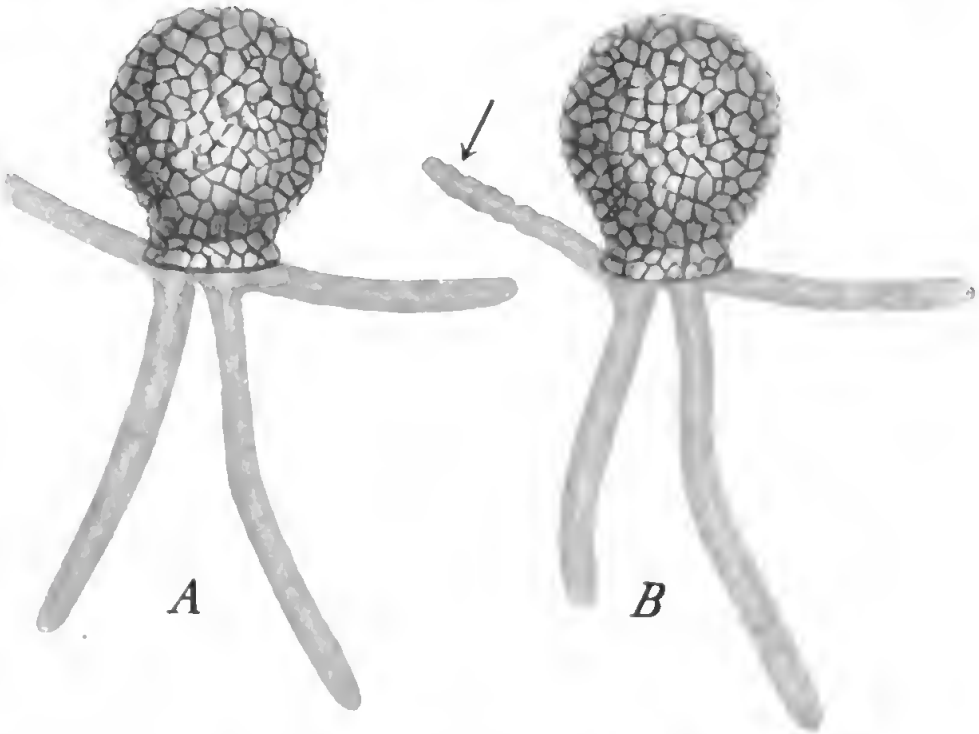


Fig. 22. Difflugia urceolata. Schwache, lokale, mechanische Reizung. Aus der Öffnung des urnenförmigen, aus Sandkörnchen bestehenden Gehäuses treten die fingerförmigen Pseudopodien heraus, die in ungereiztem Zustande aus vollkommen hyalinem, homogen erscheinendem Protoplasma bestehen. *A* ein Individuum in ungereiztem Zustande von der Seite gesehen. *B* dasselbe an der Stelle des Pfeils schwach mechanisch gereizt. Die Oberfläche des Pseudopodiums ist stark runzelig geworden, aber nur in der Umgebung der gereizten Stelle.

weiter entfernten Teile des Pseudopodiums gar nicht mehr von der Erregung ergriffen werden (Fig. 22*B*). Reizt man das Pseudopodienende etwas stärker (Fig. 23*A*), so ist der Reizerfolg bereits intensiver. Es tritt an der Reizstelle die charakteristische Differenzierung des Protoplasmas in den stärker lichtbrechenden Achsenstrang und die trübe myelinartige Außenmasse ein, und diese eigentümliche Veränderung

1) Max Verworn, Psycho-physiologische Protistenstudien. Experimentelle Untersuchungen. Jena 1889.

breitet sich allmählich von der Reizstelle her weiter über das Pseudopodium aus, indem zuerst an seiner glatten Oberfläche einzelne myelinartige Tröpfchen sichtbar werden, die sich vergrößern und unter Entwicklung des Achsenstranges zu einer runzeligen Oberflächenmasse verschmelzen, ein Vorgang, der mit der Entfernung von der Reizstelle immer schwächer wird und immer langsamer fortschreitet, bis er schließlich vollständig erlischt. Dabei hat sich das Pseudopodium um ein beträchtliches Stück retrahiert. Reizt man schließlich das Pseudopodium noch stärker (Fig. 23*B*) durch Druck auf seine Spitze, so entwickelt sich derselbe

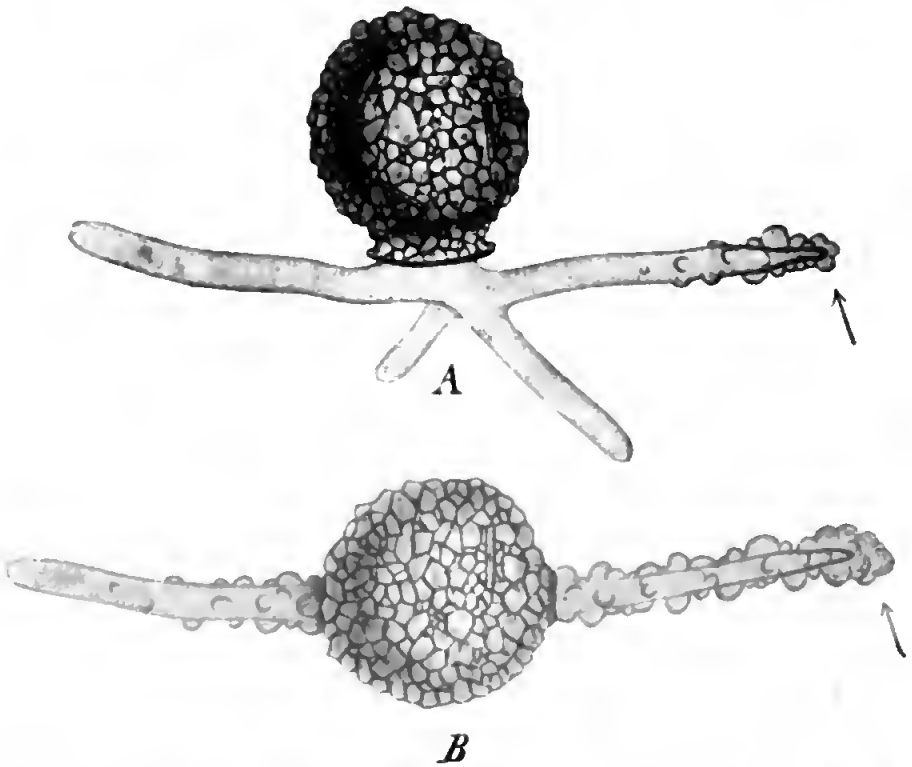


Fig. 23. Difflugia urceolata. Stärkere mechanische Reizung. *A* ein Individuum von der Seite gesehen. Das eine Pseudopodium ist an seinem Ende, wo sich der Pfeil befindet, mit einer feinen Nadel etwas stärker als in Figur 19 lokal mechanisch gereizt worden. Die Differenzierung des Protoplasmas in einen stark lichtbrechenden axialen Strang und eine myelinartige peripherische Masse bleibt auf die nächste Umgebung der Reizstelle beschränkt und nimmt an Intensität mit der Entfernung vom Reizpunkte aus ab. *B* ein Individuum von oben gesehen mit zwei in entgegengesetzter Richtung ausgestreckten Pseudopodien, von denen das eine an der Stelle des Pfeiles noch stärker mechanisch gereizt ist als in Figur *A*. Die Erregung, die sich in der Differenzierung des hyalinen Protoplasmas äußert, breitet sich mit abnehmender Intensität bis auf das andere Pseudopodium hin aus.

Vorgang viel stürmischer. Die Differenzierung des Protoplasmas in Achsenstrang und Außenmasse läuft von der Reizstelle her ziemlich schnell über das ganze Pseudopodium in zentripetaler Richtung hin, bringt dasselbe zu schneller Retraktion und ergreift das in entgegengesetzter Richtung ausgestreckte Pseudopodium ebenfalls, auf dem sie immer langsamer sich entwickelnd in zentrifugaler Richtung fortschreitet

und schließlich allmählich sich vollständig verliert. Bei sehr starker Reizung vollzieht sich der Vorgang häufig so schnell, daß das gereizte Pseudopodium fast zuckungsartig sich kontrahiert. Da die Geschwindigkeit der Erregungsleitung mit der Reizstärke und der Entfernung vom Orte des Reizes sich innerhalb weiter Grenzen ändert, so läßt sich selbstverständlich keine einheitliche Zahlenangabe über ihre Größe machen. Nur um einen ungefähren Begriff von der Größenordnung derselben zu geben, möchte ich sie schätzungsweise nach Beobachtungen mit Sekundenuhr und Okularmikrometer auf geringe Bruchteile eines Millimeters bis etwa zu einem Millimeter in der Sekunde bestimmen.

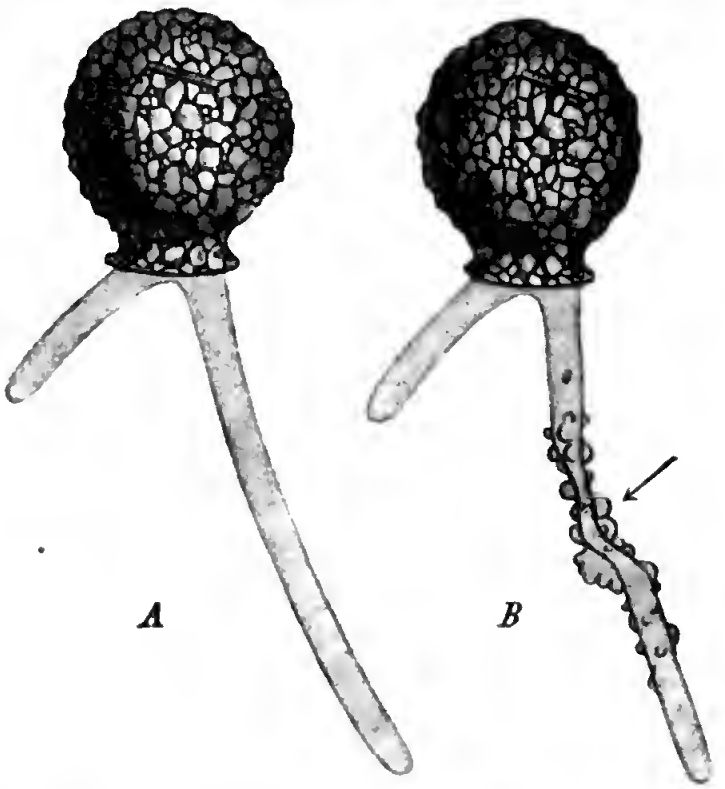


Fig. 24. Difflugia urceolata. Von der Seite gesehen. *A* in ungereiztem Zustande mit langen, hyalinen Pseudopodien *B* dasselbe Individuum unmittelbar darauf in der Mitte des langen Pseudopodiums gereizt. Die Erregung, welche in der Differenzierung des hyalinen Protoplasmas zum Ausdruck kommt, breitet sich nach beiden Seiten von der Reizstelle her mit abnehmender Intensität gleichmäßig aus.

Reizt man ein recht langgestrecktes Pseudopodium lokalisiert in der Mitte, so breitet sich der Reizerfolg von der Reizstelle nach beiden Seiten hin mit abnehmender Intensität und Geschwindigkeit aus (Fig. 24). Es besteht also allseitig gleiche Leitfähigkeit für die Erregung.

Alle diese Tatsachen zeigen mit großer Klarheit, daß bei Difflugia die Erregung, welche ein lokalisierter Reiz hervorruft, in ihrer Intensität abhängig ist von der Reizstärke und daß sie sich je nach ihrer Intensität stärker, schneller und weiter oder schwächer, langsamer und weniger weit ausbreitet, wobei sie mit der Entfernung von der

Reizstelle ein immer größer werdendes Dekrement ihrer Intensität und Leitungsgeschwindigkeit erleidet.

Die verschiedenen Difflugienformen, welche ich untersucht habe, (Difflugia lobostoma, ureeolata und pyriformis) verhalten sich völlig übereinstimmend. Aber auch eine große Zahl anderer Süßwasser- und Meeresrhizopoden, an deren Pseudopodien ich analoge Versuche angestellt habe, zeigt, wenn auch die Reaktionsweise in bezug auf Um-

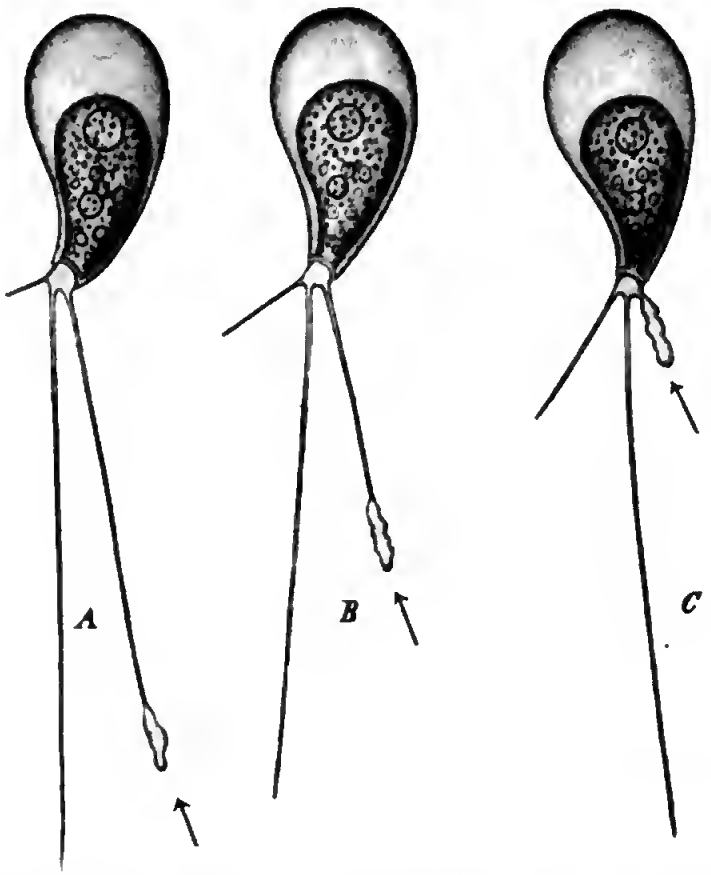


Fig. 25. Cyphoderia margaritacea. Durch das durchsichtige Gehäuse hindurch sieht man den Zellkörper, der aus der Gehäuseöffnung lange dünne Pseudopodien ausstreckt. Das eine Pseudopodium ist an der Stelle, die der Pfeil angibt, an seiner Spitze mit einer feinen Nadel mechanisch gereizt worden. *A*, *B*, *C* drei aufeinanderfolgende Stadien des Reizerfolges. Das Protoplasma des gereizten Pseudopodiums ballt sich klumpig zusammen und wird immer weiter in den zentralen Zellkörper eingeschmolzen.

fang und Geschwindigkeit des Erregungsablaufes verschieden ist, doch genau die gleiche Gesetzmäßigkeit.

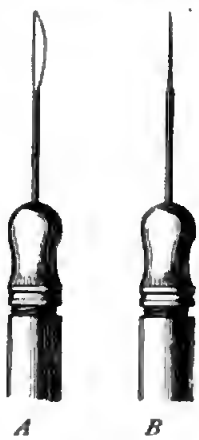
Ein sehr günstiges Objekt ist z. B. die viel kleinere Cyphoderia margaritacea (Fig. 25 und 26), die sich durch etwas größere Erregbarkeit und Reaktionsgeschwindigkeit auszeichnet[1]). Ihre langen, gerade aus-

1) Max Verworn, Die Bewegung der lebendigen Substanz. Eine vergleichend-physiologische Untersuchung der Kontraktionserscheinungen. Jena 1892.

gestreckten Pseudopodien sind dünner als die von Difflugia, mehr fadenförmig und zeigen bei Reizung als Ausdruck ihrer lokalen Erregung eine einfache klumpige Zusammenballung des gereizten Protoplasmas ohne die für Difflugia so charakteristische Differenzierung desselben.

Auch die großen Meeresrhizopoden, die ich im Roten Meere zu untersuchen Gelegenheit hatte, boten mir ein ausgezeichnetes Objekt für das Studium dieser Verhältnisse. So hat z. B. Orbitolites (vgl. Fig. 9, p. 53) gerade, fadenförmige Pseudopodien, die nicht selten mehr als 1 cm Länge annehmen. An ihnen kann man in bequemster Weise unter dem Mikroskop operieren und den Reizerfolg studieren. Als ein besonders geeigneter Reiz erweist sich hier die quere Durchtrennung eines Pseudopodiums mit einem sehr feinen, für mikroskopische Vivisektionen angefertigten Messer (Fig. 27). Die Durchtrennung stellt, wenn sie vorsichtig durch einen genau senkrechten Druck mit diesem Messer ausgeführt wird, eine streng lokalisierte mechanische Reizung vor. Man sieht dann als ihre Folge (Fig. 28) ein Zusammenballen des zunächst der Reizstelle gelegenen Protoplasmas erst zu einem, dann zu mehreren einander folgenden kleinen Kügelchen und Spindelchen, die langsam in zentripetaler Richtung auf dem Pseudopodium entlang gleiten. Auf ihrem weiteren Verlauf fließen diese Klümpchen immer langsamer, strecken sich mehr und mehr und vermischen sich schließlich mit dem übrigen Protoplasma des Pseudopodiums. Es erfolgt also auch hier die Erregungsleitung wie bei Difflugia mit einem Dekrement der Intensität und Leitungsgeschwindigkeit, das mit der Entfernung von der Reizstelle immer größer wird, bis die Erregungswelle erlischt.

Fig. 26. Cyphoderia margaritacea. Ein Pseudopodium ist in der Mitte lokal gereizt. Das Protoplasma ist klumpig zusammengeflossen und strömt in zentripetaler Richtung dem Zellkörper zu, während das distale Ende weiter in den Klumpen eingeschmolzen wird.



A *B*

Fig. 27. Messer für mikrovivisektorische Operationen. *A* von der Seite, *B* von oben gesehen. Das Messer ist in einen Nadelhalter eingespannt. Schwach vergrößert.

C. Die Erregungsleitung in der markhaltigen Nervenfaser.

In scharfem Gegensatz zu diesem Typus der Erregungsleitung steht das andere Extrem, das der Typus der markhaltigen Nervenfaser repräsentiert.

1. Dekrementlose Leitung.

Benutzen wir als Indikator für den Ablauf der Erregung im herausgeschnittenen Froschnerven den Aktionsstrom, den der Nerv liefert, wenn wir ihn an einem Ende reizen, so können wir die Intensität der fortgeleiteten Erregung bei Ableitung von zwei verschieden weit von der Reizstelle entfernten Punkten an der Intensität des Aktionsstromes prüfen. Seit DU BOIS-REYMONDS klassischer Entdeckung des Aktionsstromes am Nerven wissen wir nun, daß sich am lebensfrischen, markhaltigen Nerven unter günstigen Versuchsbedingungen kein Intensitätsdekrement der Erregung auf ihrem Verlauf von der Reizstelle über die Länge des Nerven hin nachweisen läßt[1]). Leitet man nämlich von zwei gleich weit von je einem Querschnitt entfernten Punkten der Oberfläche eines herausgeschnittenen Nerven mittels unpolarisierbarer Elektroden

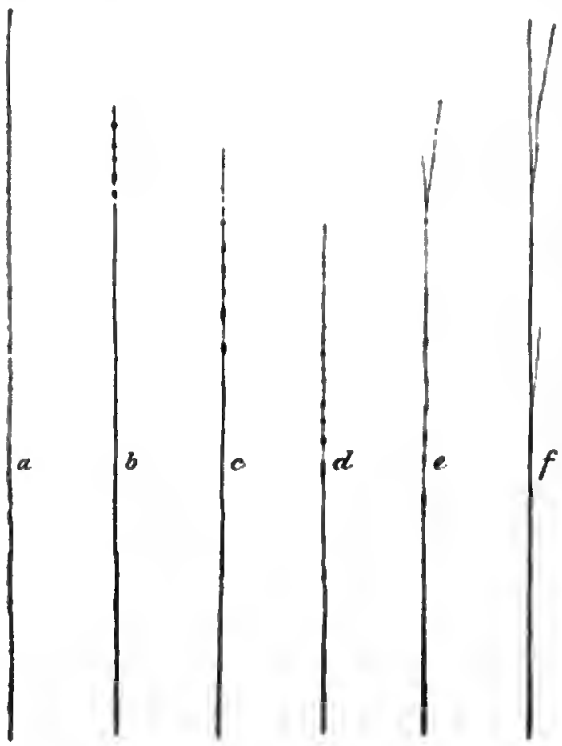


Fig. 28. Ein langes fadenförmiges Pseudopodium von Orbitolites complanatus. (Der scheibenförmige Zellkörper [vgl. Fig. 9, p. 53] mit seiner Kalkschale ist hier nicht gezeichnet.) *a* das Pseudopodium in ungereiztem Zustande; *b* die Spitze des Pseudopodiums ist mit einem scharfen Messer abgeschnitten; *c* und *d* der Erfolg dieses starken mechanischen Reizes besteht in einer Zusammenballung des Protoplasmas an der Reizstelle zu feinsten Kugeln und Spindeln, die sich langsam in zentripetaler Richtung nach dem zentralen Zellkörper hinbewegen. Das Pseudopodium wird auf diese Weise verkürzt; *e* und *f* der Reizerfolg beginnt allmählich zu verschwinden, indem die gereizte Masse der Spindeln und Kugeln sich wieder streckt und nicht weiter erkennbar bleibt. Zugleich beginnt sich das Pseudopodium durch zentrifugales Vorströmen des Protoplasmas vom zentralen Zellkörper her wieder zu strecken und der sichtbare Reizerfolg ist vorüber.

zu einem stromprüfenden Apparat ab, so, daß eine „unwirksame Ableitung" im Sinne DU BOIS-REYMONDS besteht, bei der kein Demarkationsstrom vorhanden ist, so entsteht bei Tetanisieren des einen Nervenendes keine Potentialdifferenz zwischen den beiden Ableitungsstellen, was unter allen Umständen der Fall sein müßte, wenn die Erregung auf ihrem Wege von der einen zur anderen Ableitungsstelle ein Dekrement der Intensität erfahren würde. Diese Tatsache, die später mehrfach von anderen Forschern bestätigt worden ist, zeigt uns, daß die markhaltige Nervenfaser unter normalen Verhältnissen

1) DU BOIS-REYMOND, Untersuchungen über tierische Elektrizität, Bd. II, 1849.

die Erregung ohne Dekrement ihrer Intensität durch ihre ganze Länge fortleitet.

Diesem spezifischen Verhalten der markhaltigen Nervenfaser tritt das analoge Verhalten derselben hinsichtlich der Leitungsgeschwindigkeit an die Seite. Seitdem HELMHOLTZ[1]) die Methoden angegeben hat, die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Erregung im Nerven zu messen, sind von HELMHOLTZ selbst und zahlreichen anderen Forschern für verschiedene Nerven diese Geschwindigkeiten bestimmt worden[2]). So fand HELMHOLTZ die Geschwindigkeit der Erregungsleitung für den motorischen Froschnerven = 27 m, für den sensiblen Menschennerven = 60 m, für den motorischen Menschennerven = 34 m. Andere Forscher haben zum Teil sehr abweichende Werte gefunden: Hirsch für den sensiblen Nerven des Menschen nur 34 m, SCHELSKE für denselben 25—33 m, DE JAAGER 26 m, v. WITTICH 34—44 m und KOHLRAUSCH 56—225 m; v. WITTICH für den motorischen Nerven des Menschen 30 m; PIPER[3]) endlich in den neuesten Untersuchungen etwa 120 m in der Sekunde. Die Differenzen erklären sich zum größten Teil wohl aus der Verschiedenheit der Methoden, zum Teil aber wohl auch aus Verschiedenheiten des Objekts.

Man hat nun die Methoden der Geschwindigkeitsbestimmung auch verwendet, um die Frage zu prüfen, ob die Leitungsgeschwindigkeit beim Ablauf einer Erregungswelle durch die Nervenfaser mit der Entfernung von der Reizstelle ein Dekrement erfährt oder nicht, indem man die Zeitdifferenz feststellte, welche sich in der Latenzdauer bis zum Eintritt des Reizerfolges am Indikator bemerkbar macht, wenn man den Nerven nacheinander an zwei verschieden weit von seinem Ende entfernt gelegenen Punkten reizt. Dabei sind alle neueren Forscher, wie R. DU BOIS-REYMOND[4]), ENGELMANN[5]), G. WEISS[6]) zu dem übereinstimmenden Ergebnis gekommen, daß die Geschwindigkeit des Verlaufes der Erregungswelle beim markhaltigen Nerven unter normalen Bedingungen in allen Entfernungen von der Reizstelle die gleiche ist. Am deutlichsten wird das durch die Untersuchungen ENGELMANNS veranschaulicht. ENGELMANN hat mit seinem außerordentlich präzise arbeitenden Pantokymographion von einem Nervmuskelpräparat Zuckungskurven von gleicher Höhe in der Weise aufgenommen, daß er am Nerven drei oder vier Reizstellen von gleichen Abständen anbrachte.

1) H. HELMHOLTZ, Messungen über den zeitlichen Verlauf der Zuckung animalischer Muskeln und die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Reizung in den Nerven. Müllers Archiv 1850. — Messungen über die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Reizung in den Nerven. 2. Reihe. Müllers Archiv 1852.

2) Vgl. die Zusammenstellung der Ergebnisse dieser Arbeiten bei HERMANN: Handbuch der Physiologie, Bd. II, 1. Leipzig 1879.

3) PIPER, Über die Leitungsgeschwindigkeit in dem markhaltigen, menschlichen Nerven. Pflügers Archiv 1908, Bd. 124. — Weitere Mitteilungen über die Geschwindigkeit der Erregungsleitung im markhaltigen, menschlichen Nerven. Pflügers Archiv 1909, Bd. 127.

4) R. DU BOIS-REYMOND, Über die Geschwindigkeit des Nervenprinzips. Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt., Suppl 1900.

5) ENGELMANN, Graphische Untersuchungen über die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Nervenerregung. Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt., 1901.

6) G. WEISS, La conductibilité et l'excitabilité des nerfs. In Journ. de Physiol. et de Pathol. générale 1903.

Erfährt die Erregungswelle auf ihrem Verlauf eine Abnahme ihrer Geschwindigkeit, so muß sich das in den Werten ausdrücken, welche die Latenzzeit der Muskelzuckung bei Reizung an den verschiedenen Punkten zeigt. Die Latenzzeit dürfte dann nicht einfach proportional den Abständen der Reizpunkte vom Muskel wachsen (Fig. 29).

Engelmann konnte indessen feststellen, daß mit gleicher Zunahme der Entfernung des Reizpunktes vom Muskel auch immer die Latenzzeit die gleiche Zunahme erfährt, d. h. die Erregungswelle durchläuft in jeder Entfernung von der Reizstelle gleiche Strecken in der gleichen Zeit.

Die markhaltige Nervenfaser zeigt also im normalen Zustande ebensowenig ein Dekrement der Geschwindigkeit, wie ein Dekrement der Intensität der Erregungswelle mit ihrer Entfernung vom Orte der

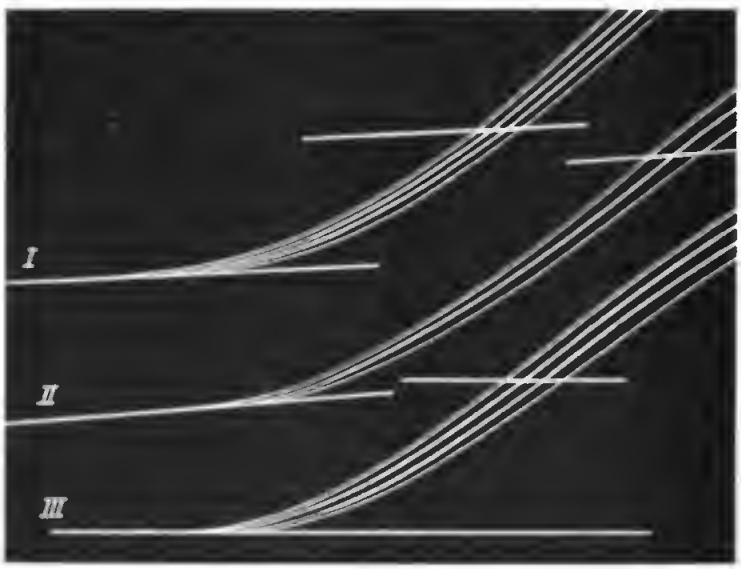


Fig. 29. Latenzzeitmessungen an drei Gruppen von Muskelzuckungskurven bei Reizung des Nerven an mehreren, gleichweit voneinander entfernten Punkten. In *I* und *III* wurde der Nerv des Nervmuskelpräparates an vier, in *II* an drei in gleichen Abständen voneinander gelegenen Punkten gereizt. Verzeichnet ist nur der Anfangsteil der Muskelzuckungskurven. Die parallel zur Abszisse durch die einzelnen Kurvengruppen gelegten Graden lassen in jeder Kurvengruppe für gleiche Abstände der Reizstellen genau gleiche Differenzen in der Latenzzeit erkennen. Gleichen Abständen der einzelnen Reizpunkte entsprechen genau gleiche Abstände der Zuckungskurven. Nach Engelmann.

Reizung. Das bedeutet mit anderen Worten: die markhaltige Nervenfaser leitet eine Erregung mit derselben Intensität, mit der sie einsetzt, und mit gleichmäßiger Geschwindigkeit durch ihre ganze Länge hindurch fort.

Noch in einem dritten Punkte zeigt sich ein wesentlicher Unterschied zwischen dem Typus der Erregungsleitung bei dem Rhizopodenprotoplasma und bei der Nervenfaser. Während bei den Rhizopoden die Geschwindigkeit der Erregungsleitung abhängig ist von der Reizintensität, ist schon in älterer Zeit von Rosenthal, Brücke und Lauten-

BACH und in neuerer Zeit durch die Versuche von GOTCH[1]) und PIPER[2]) für den Froschnerven sowohl wie für den menschlichen Nerven nachgewiesen worden, daß eine Abhängigkeit der Leitungsgeschwindigkeit von der Reizintensität nicht besteht. Die gegenteiligen Beobachtungen einzelner früherer Autoren, welche bei stärkerer Reizung eine Verkürzung der Latenzzeit gegenüber schwächerer Reizung gefunden zu haben glaubten, sind von NICOLAI[3]) auf die Verkürzung der Latenzzeit bei stärkeren elektrischen Reizen durch weitere Ausbreitung der Stromschleifen von der Reizstelle aus und daher auf eine Verkürzung der Nervenstrecke zwischen Reizstelle und Indikator zurückgeführt worden. Die Geschwindigkeit der Erregungsleitung ist bei der markhaltigen Nervenfaser von der Intensität des Reizes, welcher die Erregungswelle auslöst, vollkommen unabhängig.

Diese auffallenden Verschiedenheiten im Leitungsvermögen zwischen den beiden extremen Typen lebendiger Substanz, die wir soeben betrachtet haben, erwecken nunmehr die Frage, durch welche Eigenschaften der lebendigen Substanz diese Unterschiede bedingt sind. Um diese Frage zu beantworten, ist es nötig, zunächst einige allgemeine Feststellungen über den Vorgang der Erregungsleitung zu machen.

2. Leitfähigkeit und Erregbarkeit.

Wie schon betont, besitzt alle lebendige Substanz die Fähigkeit der Erregungsleitung in gewissem Grade. Wir werden also für alle lebendige Substanz das gleiche Prinzip der Erregungsleitung voraussetzen dürfen. Die Erregungsleitung besteht ferner darin, daß der primär durch den Reiz an der Reizstelle hervorgebrachte Zerfall von komplexen Molekülen selbst wieder als erregender Reiz auf die benachbarten Teile der lebendigen Substanz wirkt und in ihnen wiederum den gleichen Zerfall hervorruft usw. Das ist eine Tatsache, die sich ohne weiteres aus den Erfahrungen über den Erregungsvorgang ergibt. Welcher Art der Reiz ist, den der Zerfall komplexer Moleküle auf die Nachbarschaft ausübt, diese Frage ist ein Problem, das uns erst nachher beschäftigen soll. Hier mag zunächst noch eine Feststellung über die Intensität dieses Reizes vorausgeschickt werden. Da ist es klar, daß derselbe eine um so größere Intensität haben muß, je umfangreicher der Zerfall ist. Eine stärkere primäre Erregung muß also sekundär auch als stärkerer Reiz auf die Nachbarschaft wirken, mit anderen Worten: die Erregungsleitung eines Systems ist eine Funktion seiner Erregbarkeit. Je größer die Erregbarkeit, d. h. je mehr Moleküle durch einen Reiz von bestimmter Intensität in der Raum- und Zeiteinheit zum Zerfall gebracht werden, um so größer ist auch die Leitfähigkeit des lebendigen Systems, d. h. um so stärker, schneller und weiter wird auch die Erregung

1) GOTCH, The submaximal electric response of nerve to a single stimulus. Journ. of Physiol. 1902, Vol. XXVIII.

2) PIPER, Über die Leitungsgeschwindigkeit in den markhaltigen, menschlichen Nerven. Pflügers Archiv 1908, Bd. 124 und 1909, Bd. 127.

3) NICOLAI, Über Ungleichförmigkeiten in der Fortpflanzungsgeschwindigkeit des Nervenprinzips, nach Untersuchungen am marklosen Riechnerven der Hechte. Arch. f. Physiol. 1905.

ausgebreitet. Erregungsleitung ohne Erregbarkeit ist daher undenkbar. Beides ist untrennbar miteinander verbunden. Diese mit zwingender Konsequenz auftretende Schlußfolgerung duldet keinen Einwand. Dennoch hat man auf Grund gewisser Erfahrungen am Nerven mehrfach ein Leitungsvermögen ohne Erregbarkeit zu konstatieren versucht.

Eine ganze Reihe von Autoren, wie SCHIFF[1]), ERB[2]), GRÜNHAGEN[3]), EFRON[4]), HIRSCHBERG[5]), G. WEISS[6]) u. a. haben die Tatsache beobachtet, daß bei mehr oder weniger starker Herabsetzung der Erregbarkeit einer Nervenstrecke Reize, die oberhalb dieser Strecke einwirken, trotzdem noch eine Erregungsleitung durch die beeinflußte Strecke hervorrufen. Sie haben daraus den Schluß gezogen, daß die Leitfähigkeit von der Erregbarkeit getrennt werden müsse. Ja ERB und G. WEISS haben direkt die Vermutung ausgesprochen, daß Erregbarkeit und Leitfähigkeit auf verschiedene histologische Elemente im Nerven verteilt seien. Demgegenüber haben andere Forscher, wie HERMANN[7]), SZPILMANN und LUCHSINGER[8]), GAD[9]), PIOTROWSKI[10]), WEDENSKY[11]) mehr oder weniger entschieden den Standpunkt vertreten, daß eine wirkliche Trennung von Erregbarkeit und Leitfähigkeit nicht vorhanden sei. Klarheit ist indessen in diese, durch scheinbar widersprechende Erfahrungen nicht minder wie durch einander schroff gegenüberstehende theoretische Vorstellungen getrübte Frage erst gekommen, als sich aus den Arbeiten von WERIGO[12]), DENDRINOS[13]), NOLL[14]) und FRÖHLICH[15]) er-

1) SCHIFF, Über die Verschiedenheit der Aufnahmefähigkeit und Leitungsfähigkeit in dem peripherischen Nervensystem. In HENLE u. PFEUFFERS Zeitschr. 1866.

2) ERB, Zur Pathologie und pathologischen Anatomie peripherischer Paralysen. In Deutsches Archiv f. klin. Med. 1869, Bd. V.

3) GRÜNHAGEN, Versuche über intermittierende Nervenreizung. Pflügers Archiv 1872, Bd. 6. — FUNKE-GRÜNHAGEN, Lehrbuch der Physiologie, Bd. I, 1876.

4) EFRON, Beitr. z. allgem. Nervenphysiologie. Pflügers Archiv 1885, Bd. 36.

5) HIRSCHBERG, In welcher Beziehung stehen Leitung und Erregung der Nervenfaser zueinander? Pflügers Archiv 1886, Bd. 39.

6) G. WEISS, La conductibilité et l'excitabilité des nerfs. Journ. de physiol. et de pathol. générale 1903, Tome V. — Influences des variations de température et des actions méchaniques sur l'excitabilité et la conductibilité du nerf. Ebenda.

7) HERMANN, Handbuch der Physiologie, Bd. II, 1. Leipzig 1879.

8) SZPILMANN u. LUCHSINGER, Zur Beziehung von Leitungs- und Erregungsvermögen der Nervenfasern. Pflügers Archiv 1881, Bd. 24.

9) GAD, Über Trennung von Reizbarkeit und Leitungsfähigkeit des Nerven. (Nach Versuchen des Herrn SAWYER.) Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt., 1888. — Über Leitungsfähigkeit und Reizbarkeit des Nerven in ihren Beziehungen zur Längs- und Querschnittserregbarkeit. (Nach Versuchen des Herrn PIOTROWSKI.) Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Aht., 1889.

10) PIOTROWSKI, Über Trennung von Reizbarkeit und Leitungsfähigkeit des Nerven. Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Aht., 1893.

11) WEDENSKY, Die fundamentalen Eigenschaften des Nerven unter Einwirkung einiger Gifte. Pflügers Archiv 1900, Bd. 82. — Excitation, inhibition et narcose. Compt. rendu du V. Congrès internat. de Physiologie à Turin 1901.

12) WERIGO, Zur Frage über die Beziehungen zwischen Erregbarkeit und Leitungsfähigkeit des Nerven. (Nach Versuchen von stud. RAJMIST.) Pflügers Archiv 1899, Bd. 76.

13) DENDRINOS, Über das Leitungsvermögen des motorischen Froschnerven in Äthernarkose. Pflügers Archiv 1902, Bd. 88.

14) NOLL, Über Erregbarkeit und Leitungsvermögen des motorischen Nerven unter dem Einfluß von Giften und Kälte. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1904, Bd. III.

15) FR. W. FRÖHLICH, Erregbarkeit und Leitfähigkeit des Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1904, Bd. III.

geben hat, daß für das Erlöschen der Leitfähigkeit die Länge der beeinflußten Strecke von großer Bedeutung ist. Es konnte nämlich der Nachweis geführt werden, daß der am Muskel geprüfte Reizerfolg für eine oberhalb der narkotisierten Strecke gesetzte Erregung um so früher erlischt, je länger die narkotisierte Strecke ist und ferner, daß man, um das Erlöschen der Leitfähigkeit zu erzielen, die Erregbarkeit in der narkotisierten Strecke um so stärker herabsetzen muß, je kürzer diese Strecke ist. Mit anderen Worten: die Erregungsleitung im narkotisierten Nerven erfolgt um so weiter, je weniger die Erregbarkeit herabgesetzt ist. Die Leitfähigkeit ist eine Funktion der Erregbarkeit.

Aus diesen Feststellungen ergibt sich eine weitere Tatsache. Die Erregungswelle erleidet in der narkotisierten Strecke ein Dekrement ihrer Intensität, das um so stärker wird, je weiter die Erregungswelle durch diese Strecke verläuft und je stärker die Erregbarkeit in der narkotisierten Strecke herabgesetzt ist. Schließlich erlischt die Erregungswelle bei genügend langer Strecke und genügender Herabsetzung der Erregbarkeit auf ihrem Verlauf vollständig.

Diese sehr wichtige Tatsache wurde durch Untersuchung der Intensität des Aktionsstromes einer Erregungswelle an zwei in der narkotisierten Strecke gelegenen Punkten von Boruttau und Fröhlich[1]) noch weiter gesichert. Die der Erregungswelle entsprechende Negativitätswelle nimmt in der narkotisierten Strecke mit der Entfernung vom Punkte ihres Eintrittes an Höhe allmählich ab. Ebenso wie die Erregungswelle, wenn sie in eine Strecke mit verminderter Erregbarkeit eintritt, eine Abnahme ihrer Intensität erfährt, ebenso erleidet sie auch in einer solchen Strecke eine Verminderung ihrer Geschwindigkeit.

Fröhlich[2]) hat durch Versuche mit dem Blixschen Myographion vergleichend die Latenzzeit der Muskelzuckung an demselben Nerven gemessen, einmal, wenn der Nerv sich im normalen Zustande befand, das andere Mal, wenn er narkotisiert war oder erstickte. Dabei ergab sich, daß die Erregungswelle langsamer durch dieselbe Nervenstrecke verläuft, wenn sie narkotisiert oder erstickt ist, als wenn sie sich in normalem Zustande befindet. Die Verlangsamung war dabei um so stärker, je mehr die Erregbarkeit herabgesetzt war.

Eine weitere Demonstration der Tatsache, daß die Leitungsgeschwindigkeit des Nerven abhängig ist von der Erregbarkeit, haben die Versuche von Ishikawa[3]) gebracht, in denen die Erregbarkeit einer mittleren Nervenstrecke auf osmotischem Wege verändert wurde. Ishikawa konnte zeigen, daß die Erregbarkeit in einer hypertonischen Lösung steigt, in einer hypotonischen sinkt gegenüber der Erregbarkeit,

1) Boruttau u. Fröhlich, Erregbarkeit und Leitfähigkeit des Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1904, Bd. IV. — Elektropathologische Untersuchungen. Über die Veränderungen der Erregungswelle durch Schädigung des Nerven. Pflügers Archiv 1904, Bd. 105.

2) Fr. W. Fröhlich, Die Verringerung der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Nervenerregung durch Narkose und Erstickung des Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1904, Bd. III.

3) Hidetsurumaru Ishikawa, Über den Einfluß des osmotischen Druckes auf die Erregbarkeit und Leitfähigkeit des Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1912, Bd. XIII.

welche die Strecke in einer isotonischen Lösung besitzt. Genau in demselben Sinne wie die Erregbarkeit veränderte sich dabei die Leitungsgeschwindigkeit, die Ishikawa ebenfalls durch Messungen der Latenzzeit der Muskelzuckung bestimmte. Stieg die Erregbarkeit, so stieg auch die Leitungsgeschwindigkeit, sank die erstere, so sank auch die letztere.

Diese Tatsachen lassen auf das deutlichste erkennen, daß die Leitungsgeschwindigkeit eine Funktion der Erregbarkeit ist.

Es entsteht nun hier die Frage, ob die Erregungswelle auf dem Wege durch eine Strecke, deren Erregbarkeit herabgesetzt ist, noch wie beim dekrementlos leitenden normalen Nerven an allen Punkten die gleiche, wenn auch verringerte Geschwindigkeit hat, oder ob entsprechend dem Dekrement der Intensität, das die Erregungswelle auf diesem Wege erfährt, auch ihre Geschwindigkeit fortschreitend abnimmt. Eine einfache Überlegung läßt uns auf Grund des Abhängigkeitsverhältnisses der Leitungsgeschwindigkeit von der Erregbarkeit diese Frage im letzteren Sinne beantworten. Fragen wir uns, worin der Unterschied im Reizerfolge besteht, wenn die Erregbarkeit der Strecke das eine Mal höher, das andere Mal niedriger ist, so müssen wir sagen, er liegt darin, daß am primären Reizpunkte im ersteren Falle eine stärkere, im letzteren eine schwächere Erregung einsetzt. Nun ändert sich die Leitungsgeschwindigkeit in demselben Sinne, wie die Erregbarkeit, folglich auch wie die Intensität der Erregung selbst. Da aber die Erregungsintensität von Querschnitt zu Querschnitt eine fortschreitende Abnahme erfährt, so ergibt sich der Schluß, daß auch die Leitungsgeschwindigkeit mit der Strecke ein Dekrement erleiden muß.

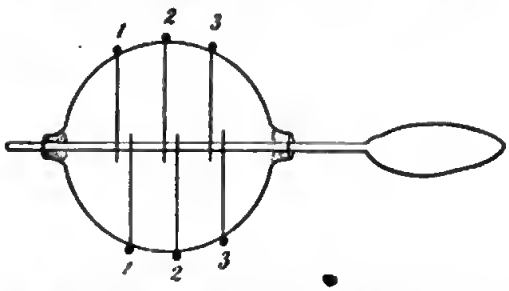


Fig. 30. Gaskammer mit drei Paar Platinelektroden. Die Kammer ist in der Höhe der Elektroden und Seitentuben mit dem Nervmuskelpräparat schematisch im Querschnitt gezeichnet. Nach Lodholz.

Die von Koike[1]) unter Gartens Leitung ausgeführte Arbeit, welche zu dem entgegengesetzten Ergebnis kommt, daß die Herabsetzung der Leitungsgeschwindigkeit auf der ganzen narkotisierten Nervenstrecke die gleiche ist, dürfte trotz der an sich sehr feinen Methodik doch wohl die Ableitung dieses Resultates nicht rechtfertigen, denn diese Untersuchungen bewegen sich an der Grenze der Leistungsfähigkeit unserer heutigen Methoden. In der Tat hat denn auch Fröhlich[2]) aus den von Koike mitgeteilten Zahlen und Kurven gerade das entgegengesetzte Ergebnis ableiten können, und weitere eigene Versuche Fröhlichs haben durchaus ein gleichsinniges Verhalten

1) Izuo Koike, Über die Fortleitung des Erregungsvorgangs in einer narkotisierten Nervenstrecke. Zeitschr. f. Biologie 1910, Bd. LV.

2) Fr. W. Fröhlich, Über die Beziehung zwischen Dekrement und Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Erregung im narkotisierten Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1913, Bd. XIV.

der Erregungswelle hinsichtlich der Intensität und der Geschwindigkeit ihres Verlaufes durch eine narkotisierte Nervenstrecke erwiesen. Die Erregungswelle erleidet auf ihrem Wege durch eine Nervenstrecke, deren Erregbarkeit irgendwie herabgesetzt ist, sowohl ein fortschreitendes Dekrement ihrer Intensität wie eine fortschreitende Abnahme ihrer Geschwindigkeit.

Von dem Verlauf des Dekrements mit der Länge der Strecke haben uns kürzlich die von Lodholz[1]) ausgeführten Untersuchungen eine Vorstellung gegeben. Lodholz hat den Nerven eines Nervmuskelpräparates durch eine Gaskammer von der bereits oben (p. 91) erwähnten Form gezogen, in der sich drei Paar Elektroden befanden und zwar so, daß der Abstand des ersten Reizpunktes vom zweiten gleich dem Abstand des zweiten vom dritten (Fig. 30) war. Wurde nach Abdichtung der Kammer die Erstickung des Nerven eingeleitet und die Reizschwelle

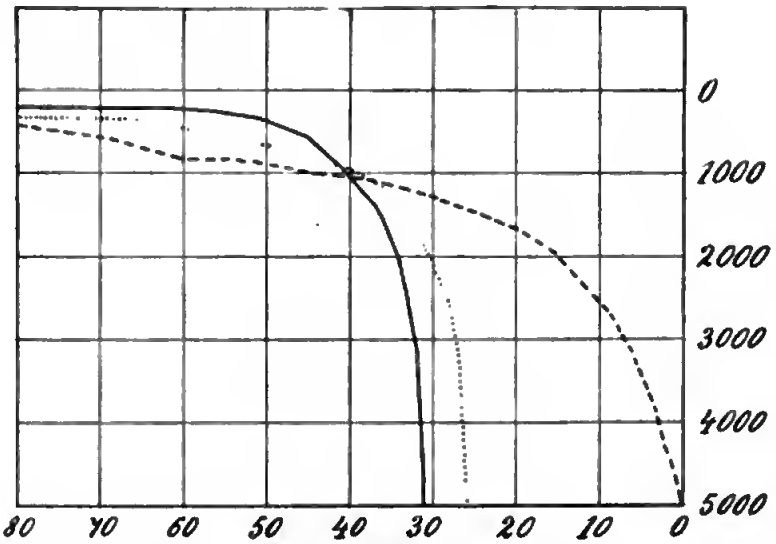


Fig. 31. Kurven der Schwellenwerte an den drei Punkten der in Fig. 30 dargestellten Kammer bei Erstickung des Nerven. Die ausgezogene Linie entspricht dem Elektrodenpaar 1, die punktierte dem Elektrodenpaar 2 und die gestrichelte dem Elektrodenpaar 3 in Fig. 30. Die Abszisse ist die Zeit, die Ordinaten geben die Erregbarkeit an. Nach Lodholz.

für einzelne Induktionsöffnungsschläge, welche eben noch einen Reizerfolg am Muskel hervorbrachten, an allen drei Reizpunkten in bestimmten Zeitintervallen geprüft, so ergab die Gesamtheit dieser Schwellenwerte im Verlaufe eines Versuches drei Kurven von der beistehenden Form (Fig. 31). Die Form dieser Kurven zeigt einerseits, daß die Abnahme der Erregbarkeit sich nicht einfach proportional der Zeit der Erstickung entwickelt, sondern in Form einer logarithmischen Kurve, und gestattet andererseits auch eine Ermittelung der Form des Dekrements der Erregungswelle in ihrem Verlauf durch die erstickende Strecke. Da nämlich die Erregbarkeit an allen Punkten der erstickenden Strecke

1) Lodholz, Das Dekrement der Erregungswelle im erstickenden Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1913, Bd. XV.

zu einem gegebenen Zeitpunkt die gleiche ist, so kann man aus den Werten der Reizintensität, die zu einem bestimmten Zeitpunkt an jedem der drei Reizpunkte nötig ist, um einen eben noch merklichen Reizerfolg hervorzubringen, die Erregungshöhe berechnen, die eine vom ersten Reizpunkt her verlaufende Erregungswelle, welche eben noch den Austrittspunkt des Nerven aus der Kammer erreicht, an den drei Punkten haben muß. Die Intensität dieser Erregung ist bekanntlich in einem Falle, wie dem vorliegenden, in dem an der erstickenden Nervenstrecke ein schwacher Reiz eine schwache, ein stärkerer eine stärkere Wirkung erzielt, nach dem Weber-Fechnerschen Gesetz proportional den Logarithmen der Reizintensitäten. Sind also die Reizintensitäten, welche einen eben noch merklichen Reizerfolg von jedem der drei Punkte aus

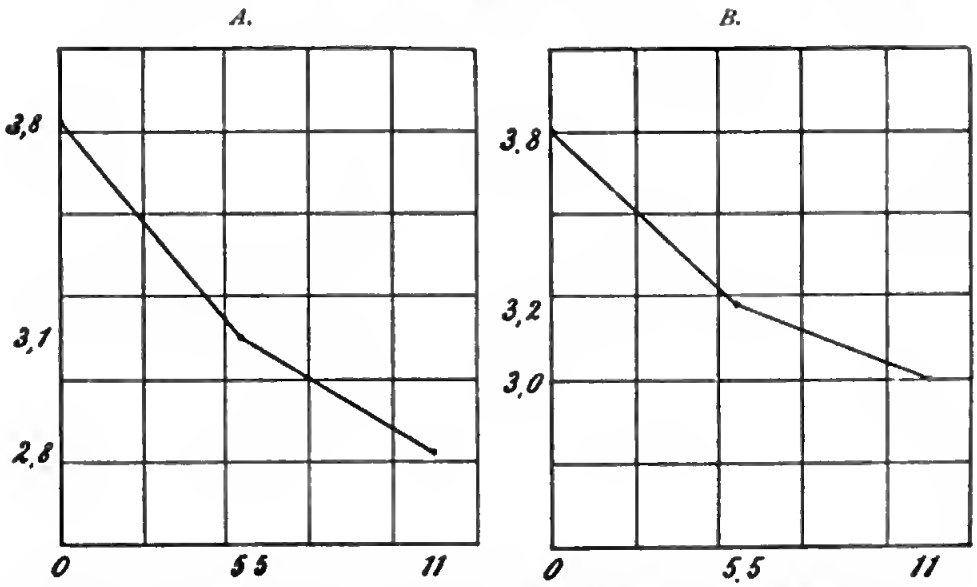


Fig. 32. Form des Dekrements der Erregungswelle beim Durchlaufen einer erstickenden Nervenstrecke. Zwei Kurven, welche aus den Schwellenwerten zweier verschiedener Versuche berechnet worden sind. Die Abszisse bedeutet die Strecke in Millimetern, die Ordinaten geben die Erregungsintensität an. Nach Lodholz.

hervorbringen, bekannt, so verhalten sich die Erregungsintensitäten an diesen Punkten wie ihre Logarithmen. Berechnet man auf diese Weise die Erregungshöhen für jeden der drei durch gleiche Strecken voneinander getrennten Punkte, so findet man, daß diese Werte nicht auf einer geraden Linie liegen, daß also die Abnahme der Höhe, welche die Erregungswelle auf ihrem Verlauf vom ersten Reizpunkt an erfährt, nicht einfach proportional der Entfernung von ihrem Ausgangspunkt erfolgt, sondern erst schneller und dann immer langsamer. Die Form des Dekrements der Intensität einer Erregungswelle auf ihrem Verlauf durch eine erstickende Nervenstrecke hat den Charakter einer Exponentialkurve (Fig. 32).

Nach alledem gewinnen wir nunmehr folgendes Bild von dem Verlauf einer Erregungswelle durch einen Nerven, an dem die Erregbarkeit einer mittleren Strecke durch irgendwelche Einflüsse, wie Narkose,

Erstickung, osmotische Verhältnisse, Temperaturveränderungen usw., herabgesetzt ist (Fig. 33). Die vom Reizpunkte in der normalen, zentral gelegenen Nervenstrecke herkommende Erregungswelle tritt mit einer bestimmten Intensität, welche der normalen Erregbarkeit des Nerven entspricht, in die beeinflußte Streeke ein. Auf dem Wege durch diese Strecke erleidet sie eine anfangs schneller, später langsamer fortschreitende Abnahme ihrer Intensität. Ist nun die Länge der beeinflußten

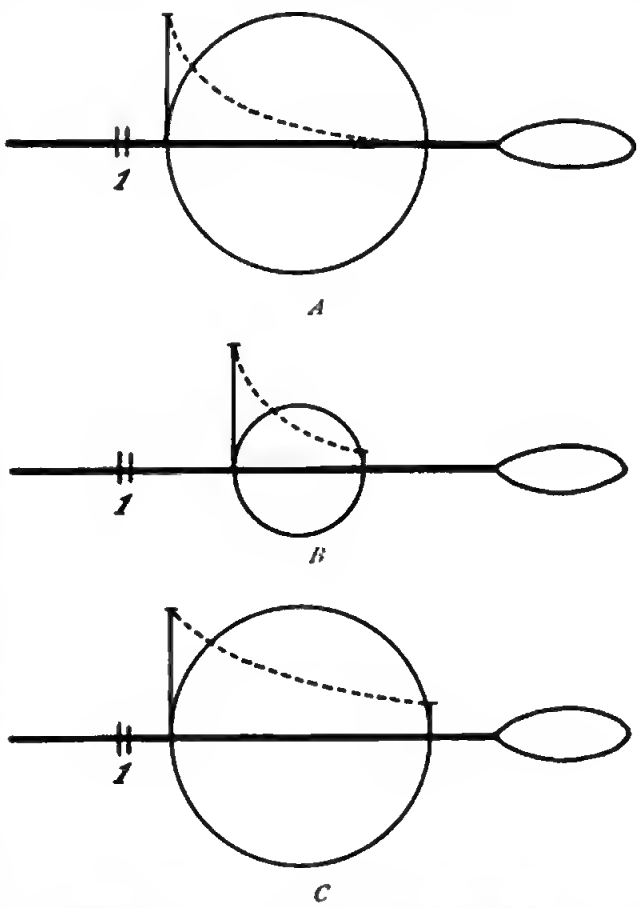


Fig. 33. Schemata für das Dekrement der Erregungswelle bei ihrem Verlauf durch eine erstickende Nervenstrecke. In den Schemata ist ein Nervmuskelpräparat dargestellt, dessen Nerv durch eine Kammer gezogen ist. Die innerhalb der Kammer befindliche Strecke des Nerven erstickt. Bei 1 außerhalb der Kammer in der normalen Nervenstrecke liegen die Reizelektroden. Der Nerv dient gleichzeitig als Abszisse, auf der die Ordinatenwerte die an jedem Punkte der Strecke vorhandenen Intensitäten der Erregungswelle bezeichnen. Ihre Gesamtheit zeigt das Dekrement im Verlauf der Erregungswelle durch die erstickende Nervenstrecke. Bei *A* erlischt die Welle innerhalb der Kammer. Der bei 1 einsetzende Reiz hat daher am Muskel keinen Erfolg. Bei *B* erreicht die Welle noch die normale Nervenstrecke, wenn auch mit verminderter Intensität, weil die Kammerstrecke nur kurz ist. Infolgedessen hat der Reiz am Muskel einen Erfolg. Bei *C* ist die Kammerstrecke zwar so lang wie bei *A* aber die Erregbarkeit ist nur wenig herabgesetzt, das Dekrement der Welle daher klein. Infolgedessen erreicht die Erregungswelle noch die normale Strecke und der Reiz hat einen Erfolg am Muskel.

Strecke und die Herabsetzung der Erregbarkeit innerhalb derselben genügend groß, so erlischt die Erregungswelle, ehe sie die Austrittsstelle aus der beeinflußten in die normale Strecke erreicht und ein Reizerfolg am Muskel bleibt aus (Fig. 33 *A*). Ist dagegen die beeinflußte Strecke bei gleicher Erregbarkeitsherabsetzung genügend kurz (Fig. 33 *B*) oder die Erregbarkeitsherabsetzung bei gleicher Länge der Strecke genügend schwach (Fig. 33 *C*), so gelangt die Erregungswelle, wenn auch mit geringer Intensität, bis zur Austrittsstelle aus der beeinflußten Strecke

und kann nun in der normalen Nervenstrecke infolge der höheren Erregbarkeit derselben wieder eine Intensitätszunahme erfahren und mit maximaler Intensität entsprechend der dekrementlosen Leitung des normalen Nerven zum Muskel gelangen.

Die Tatsache des Dekrements, welches die Erregungswelle auf ihrem Verlauf durch die narkotisierte Strecke erfährt, macht nun die widersprechenden Angaben der verschiedenen Untersucher über die scheinbare Trennbarkeit von Erregbarkeit und Leitfähigkeit verständlich. Es hängt ganz ab von der Länge der narkotisierten Strecke und der Größe der Erregbarkeitsherabsetzung einerseits und von der Reizintensität, mit der man die Erregbarkeit in der Kammer prüft, andererseits, ob die Leitfähigkeit früher erlischt als die Erregbarkeit oder umgekehrt. Prüfe

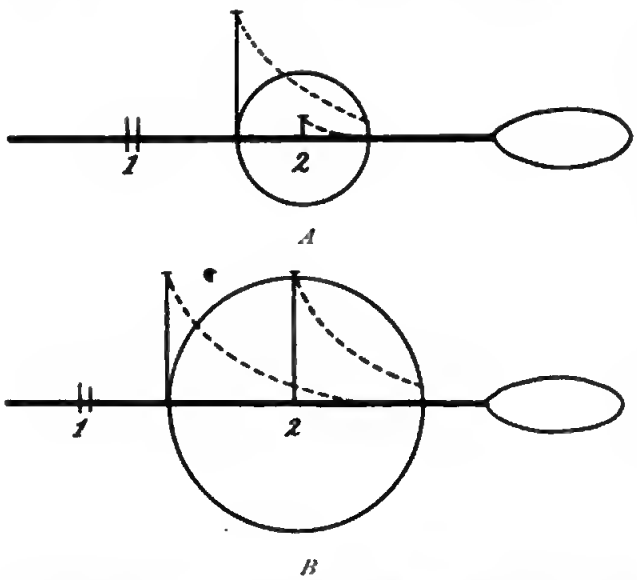


Fig. 34. Schemata für den Verlauf der Erregungswelle in einem narkotisierten Nerven bei Prüfung der Leitfähigkeit durch Reize in der normalen Strecke außerhalb der Narkosekammer am Punkte 1, und der Erregbarkeit durch Reize innerhalb der narkotisierten Strecke beim Punkte 2. *A* Die Erregungswelle, welche von der Reizstelle 1 her in die narkotisierte Strecke eintritt, ist stark und läuft infolgedessen trotz ihres Dekrements bis zur Austrittsstelle aus der Kammer in die normale Strecke. Sie ruft infolgedessen eine Muskelzuckung hervor. Die Erregungswelle, welche innerhalb der Kammer durch einen schwachen Reiz 2 hervorgerufen ist, erreicht dagegen infolge ihrer geringen Intensität nicht die normale Nervenstrecke und der Erfolg am Muskel bleibt aus. — *B*. Die Erregungswelle, welche durch den Reiz an der Reizstelle 1 hervorgerufen wird, erreicht, obwohl sie mit derselben Intensität in der narkotisierten Strecke beginnt, wie im Falle *A*, doch nicht die Austrittsstelle des Nerven aus der Kammer, weil die narkotisierte Strecke viel länger ist als in *A*, so daß die Welle, obwohl ihr Dekrement ebenso groß ist wie in *A*, schon vor der Austrittsstelle des Nerven aus der Kammer erlischt. Der Reiz bei 1 hat daher keinen Erfolg am Muskel. Dagegen erreicht die Erregungswelle, die durch den Reiz an der Stelle 2 innerhalb der Kammer hervorgerufen wird, obwohl sie nicht schwächer ist als die bei der Stelle 1 eintretende Welle, die Austrittsstelle, weil die Strecke von Punkt 2 bis zur Austrittsstelle kürzer ist. Der Reiz bei Punkt 2 hat daher am Muskel einen Erfolg.

ich die Erregbarkeit in der narkotisierten Strecke mit einem sehwachen Reiz, der nicht weit über der normalen Reizschwelle liegt, so kann für diesen Reiz jeder Reizerfolg am Muskel schon bei einer geringen Erregbarkeitsherabsetzung erloschen sein zu einer Zeit, wo eine von oben her in die narkotisierte Strecke eintretende, etwas stärkere Erregung in dieser erst ein so geringes Dekrement erfährt, daß sie noch die ganze

Strecke durchlaufen kann, namentlich, wenn die narkotisierte Strecke kurz genug ist (Fig. 34*A*). Prüfe ich dagegen die Erregbarkeit der narkotisierten Strecke mit einem starken Reiz, der weit über der Reizschwelle liegt, so kann noch ein Reizerfolg am Muskel vorhanden sein zu einer Zeit, wo die Leitfähigkeit für die von oben kommenden Erregungen bereits verschwunden ist, weil das Dekrement der von oben kommenden Erregungswelle schon allein infolge der längeren Strecke so groß ist, daß die Welle in der narkotisierten Strecke erlischt, namentlich, wenn die narkotisierte Strecke lang genug ist (Fig. 34*B*). Die Trennbarkeit von Leitfähigkeit und Erregbarkeit ist also nur eine scheinbare. In Wirklichkeit zeigen die experimentell gewonnenen Tatsachen, daß mit dem Sinken der Erregbarkeit das Dekrement der Erregungswelle zu- und die Strecke, über die sie geleitet wird, abnimmt, d. h. daß die Leitfähigkeit eine Funktion der Erregbarkeit ist.

Die eben mitgeteilten Tatsachen haben aber eine noch viel weitergehende Bedeutung. Sie zeigen uns, daß es möglich ist, durch Narkose den Nerven aus dem einen extremen Typus eines lebendigen Systems mit dekrementloser Leitung überzuführen in den anderen extremen Typus lebendiger Substanz, der die Erregung wie die Rhizopodenzelle mit starkem Dekrement weiter leitet. Ebenso wie durch Narkose gelingt es aber auch durch Erstickung oder Herabsetzung des osmotischen Druckes oder andere reversible und irreversible Beeinflussungen den Nerven in gleicher Weise umzuwandeln. Wir sind also beim markhaltigen Nerven in der glücklichen Lage, ein Objekt studieren zu können, das je nach den Bedingungen, die wir selber bestimmen, das eine Mal dem Typus der Erregungsleitung ohne, das andere Mal dem Typus der Erregungsleitung mit Dekrement folgt, und bei dem wir durch verschieden starke Herabsetzung der Erregbarkeit alle möglichen Übergangsstufen zwischen beiden Extremen herstellen können. Dieser letzte Umstand ist besonders wichtig, denn er läßt uns an ein und demselben Objekt die Bedingungen für die Verschiedenartigkeit in der Leitfähigkeit der lebendigen Substanz erkennen.

Die großen Unterschiede im Leitungsvermögen für Erregungen sind bedingt durch Verschiedenheiten im Erregbarkeitsgrad. Hat die Erregbarkeit beim Nerven ihre normale Höhe, so verläuft die Erregungswelle ohne Dekrement ihrer Intensität und Geschwindigkeit bis an das Ende des Nerven. Ist die hohe Erregbarkeit des intakten Nerven künstlich herabgesetzt, so verläuft die Erregungswelle mit um so größerem Dekrement ihrer Intensität und Geschwindigkeit und erlischt um so früher auf der Strecke, je stärker die Erregbarkeitsherabsetzung ist. Diese drei Faktoren: Intensität der Erregungswelle, Umfang ihrer Ausbreitung und Geschwindigkeit ihres Verlaufes gehen immer untrennbar Hand in Hand und sind sämtlich nur Funktion des Erregbarkeitsgrades.

Demnach würden wir uns die verschiedenen lebendigen Substanzen nach ihrem Leitungsvermögen für Erregungen in eine lange Reihe geordnet denken können, die mit den Formen niedrigster Erregbarkeit, wie wir sie bei manchen Rhizopoden finden, beginnt, dann über Formen mit größerer Erregbarkeit, wie die glatten Muskeln und die Ganglienzellen und weiter über Formen mit noch größerer Erregbarkeit, wie die

quergestreiften Muskeln bis zu den Formen mit höchster Erregbarkeit, wie den markhaltigen Nerven des Warmblüters hinaufreicht.

3. Das „Alles- oder Nichts-Gesetz".

Besteht der Erregungsvorgang, wie wir sahen, in dem unter Energieproduktion verlaufenden Zerfall labiler Moleküle der lebendigen Substanz, so ist der Erregbarkeitsgrad bestimmt durch die chemische Konstitution der zerfallsfähigen Moleküle, durch die Zahl dieser Moleküle, die in der Raum- und Zeiteinheit von dem Reiz zum Zerfall gebracht wird, und durch die Art des Zerfalls selbst. Alle diese einzelnen Komponenten finden, wenn wir die energetische Betrachtung zugrunde legen, ihren gemeinsamen Ausdruck in der Größe der Energieproduktion. Die Erregbarkeit eines lebendigen Systems ist um so höher, je größer die Energieproduktion in der Raum- und Zeiteinheit ist, die ein Reiz von bestimmter Intensität auslöst.

Es hat nun ein besonderes Interesse, von diesem Gesichtspunkte aus den extremen Fall des markhaltigen Wirbeltiernerven mit seiner am höchsten entwickelten Leitfähigkeit noch etwas näher zu analysieren. Wie ist die Tatsache seiner dekrementlosen Leitung zu verstehen?

Wenn wir das Dekrement der Erregungswelle in der Reihe der lebendigen Substanzen mit zunehmender Erregbarkeit immer geringer werden sehen, so müssen wir in der dekrementlosen Leitung des Nerven einen Ausdruck seiner großen Erregbarkeit erblicken. Stellen wir uns nun den Ablauf eines Erregungsvorganges und seiner Fortleitung mit molekularer Symbolik dar, so besagt die Tatsache der dekrementlosen Leitung, daß bei einer Erregung durch einen Reiz von der Reizstelle aus auf jedem folgenden Querschnitt des Nerven dieselbe Zahl von spezifischen, zerfallsfähigen Molekülen in genau der gleichen Weise zum Zerfall gebracht wird, wie auf jedem vorhergehenden Querschnitt, oder mit anderen Worten, daß auf jedem Querschnitt dieselbe Energiemenge frei wird, die ihrerseits wieder als Reiz auf den nächsten Quersehnitt wirkt usw. Ein solches Verhältnis setzt aber voraus, daß in einer Elementarfaser des Nerven bei der Fortleitung der Erregungswelle von Querschnitt zu Querschnitt alles zerfällt, was an zerfallsfähigen Molekülen vorhanden ist. Wollte man nämlich annehmen, daß auf jedem einzelnen Querschnitt nicht sämtliche zerfallsfähigen Moleküle zerfallen, sondern immer nur ein bestimmter Prozentsatz derselben, so wäre keine unseren Erfahrungen entsprechende molekulare Struktur des Nerven denkbar, bei der das ohne Dekrement der Erregungswelle möglich wäre. Macht man zum Beispiel die Voraussetzung einer allseitig gleichartigen Molekularstruktur der Elementarfaser (Fig. 35*a*), so bleibt es völlig unverständlich, wie bei dekrementloser Ausbreitung der Erregung einzelne zerfallsfähigen Moleküle vom Zerfall verschont bleiben sollten. Nimmt man dagegen an, daß die Molekularstruktur der Elementarfaser nicht allseitig gleich wäre, so muß man zur Erklärung einer Leitung, bei der auf jedem Querschnitt immer der gleiche Prozentsatz von erregbaren Molekülen zerfällt, die Hilfshypothese machen, daß die erregbaren Moleküle innerhalb der Elementarfaser selbst wieder zu faserförmigen und voneinander bis zu einem gewissen Grade gegen die quere Erregungsleitung gesicherten Reihen angeordnet wären (Fig. 35*b*). Diese Hypothese würde aber nur

besagen, daß die Elementarfaser in Wirklichkeit noch keine Elementarfaser ist und würde daher die Schwierigkeit auf die wirklich letzte Fasereinheit verschieben, für die dann doch wieder eine allseitig gleichartige Molekularstruktur angenommen werden müßte. Gegen die Beweiskraft dieser Argumentation, die ich bereits an anderer Stelle[1]) vorgetragen habe und die Vészi[2]) gleich darauf ebenfalls mitgeteilt hat, sind von Adrian[3]) neuerdings Einwände erhoben worden. Adrian glaubt nämlich dennoch zwei Wege zu sehen, welche die Tatsache einer dekrementlosen Leitung vereinbar erscheinen lassen mit der Möglichkeit einer Fortleitung submaximaler Erregungen, deren Intensität mit der Reizintensität wechselt. Die eine Möglichkeit ist die, daß man die Erregungsleitung als einen rein physikalischen Vorgang ansieht. Eine Torsions- oder Kompressionswelle beispielsweise könnte sich ohne Dekrement ihrer Intensität in ganz verschiedenen Stärken fortpflanzen. Darauf ist zu erwidern, daß die Fortleitung der Erregung im Nerven, wie wir heute glücklicherweise wissen, eben kein rein physikalischer Vorgang ist. Aber auch bei Anerkennung der Tatsache, daß die Fortleitung der Erregung in der Fortleitung eines chemischen Zerfallsprozesses besteht, glaubt Adrian noch eine Möglichkeit zu sehen, wie dieser Zerfallsprozeß sich in verschiedener Intensität ohne Dekrement durch die ganze Länge des Nerven fortpflanzen könnte, nämlich wenn man die Annahme macht, daß

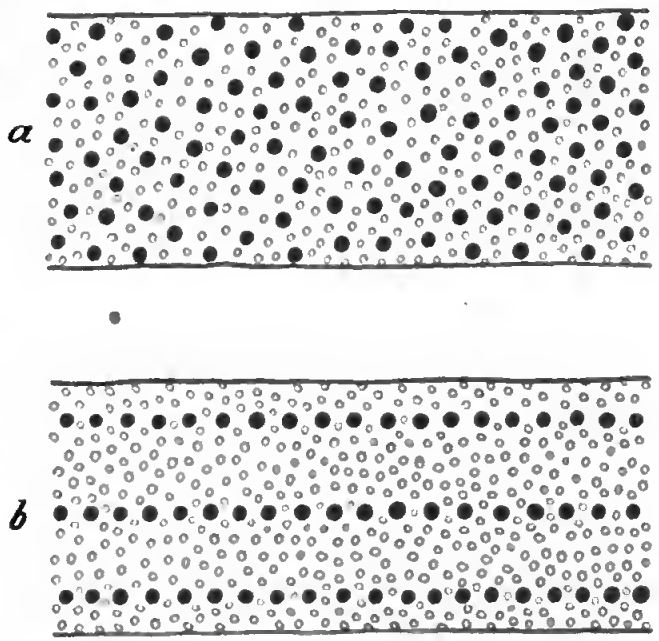


Fig. 35. Schemata für die Annahmen über die Anordnung der zerfallsfähigen Moleküle in der elementaren Nervenfaser. Die schwarzen Bestandteile sollen die zerfallsfähigen Moleküle verstellen, die kleineren hellen alle übrigen momentan nicht direkt am Zerfall beteiligten Moleküle. *a* bei Annahme einer gleichmäßigen Verteilung der zerfallsfähigen Meleküle. *b* bei Annahme einer reihenförmigen Anordnung der zerfallsfähigen Moleküle.

1) Max Verworn, Irritability. Silliman Lectures delivered at Yale University in 1911.

2) Julius Vészi, Untersuchungen über die Ermüdbarkeit der markhaltigen Nerven und über die Gültigkeit des Alles- oder Nichts-Gesetzes bei denselben. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1912, Bd. XIII.

3) E. D. Adrian, On the conduction of subnormal disturbances in normal nerve. Journ. of Physiol. 1912, Vol. XLV.

zerfallsfähige Moleküle von verschiedenem Labilitätsgrade in der lebendigen Substanz vorhanden sind. Gegen eine solche Annahme, für die keinerlei Anhaltspunkt vorhanden wäre, ist aber zu bemerken, daß sie zu der absurden Forderung führen würde, für jede Reizintensität eine in ihrem Labilitätsgrad speziell abgestimmte Molekülart vorauszusetzen, eine Vorstellung, zu der sich wohl nicht leicht jemand entschließen würde, um so weniger, als man dann erwarten müßte, daß bei gleichmäßigem Wachsen der Reizintensität die Erregungsintensität sprungweise zunehmen würde. Das widerspricht selbstverständlich allen Erfahrungen. Kurz, welche Voraussetzungen über die Molekularstruktur der Elementarfasern man auch zugrunde legen mag, die Tatsache der dekrementlosen Leitung verlangt, wie mir scheint, unabweislich, daß von Querschnitt zu Querschnitt *sämtliche* erregbaren Moleküle zerfallen. Diese Konsequenz ist aber außerordentlich wichtig, denn sie bedeutet nichts anderes, als daß für den Nerven tatsächlich das „Alles- oder Nichts-Gesetz" Gültigkeit hat.

Hier ist nun die Veranlassung, auf die Erörterung der Frage zurückzukommen, ob es wirklich lebendige Systeme gibt, die dem „Alles- oder Nichts-Gesetz" folgen. Der markhaltige Nerv stellt gerade dasjenige Objekt vor, an das sich die Behandlung dieses prinzipiell wichtigen Problems am besten anknüpfen läßt. Es handelt sich hier also um die Frage, ob sich die Gültigkeit dieses Gesetzes, das hier zunächst nur auf der Basis molekularer Betrachtungen gefordert worden ist, für den Nerven auch experimentell direkt nachweisen läßt.

Von vornherein scheint der Gültigkeit des „Alles- oder Nichts-Gesetzes" für den Nerven die bekannte Tatsache zu widersprechen, daß am Nervmuskelpräparat eine schwache Reizung des Nerven einen schwachen, eine starke Reizung einen starken Erfolg hervorbringt. Indessen schon Gotch[1]) hat darauf hingewiesen und durch experimentelle Studien über den Aktionsstrom des Nerven die Auffassung begründet, daß diese Verschiedenheit des Reizerfolges bei verschiedener Reizintensität ohne weiteres verständlich wird auf Grund der Tatsache, daß durch Schwellenreize nur eine geringe Anzahl von Fasern eines Nervenstammes, mit zunehmender Reizintensität dagegen bis zur Erreichung des maximalen Erfolges eine immer größer werdende Zahl von Fasern erregt wird. Es kann in der Tat kein Zweifel bestehen, daß dieses Moment ausschlaggebend ist für die Größe des Reizerfolges. Es liegt also in der Tatsache, daß Reize von verschiedener Intensität am Nerven Erregungen von verschiedener Stärke hervorrufen, in Wirklichkeit kein Widerspruch mit dem „Alles- oder Nichts-Gesetz".

Dagegen spricht die schon lange bekannte Tatsache, daß der normale Nerv im Gegensatz zu vielen anderen Formen der lebendigen Substanz, wie z. B. zur Ganglienzelle, schwache Erregungen, auch wenn sie schnell aufeinander folgen, nicht summiert, sehr dafür, daß schon der schwächste Reiz, der überhaupt wirksam ist, eine maximale Erregung hervorruft, so daß der Erfolg nicht mehr gesteigert werden kann.

Vor allem aber ist nun eine Reihe von Erfahrungen im Göttinger und Bonner Laboratorium gewonnen worden, welche es mir ermöglicht

1) Gotch, The submaximal electrical response of nerve to a single stimulus. Journ. of Physiol. 1902, Vol. XXVIII.

haben, die Gültigkeit des „Alles- oder Nichts-Gesetzes" für den markhaltigen Nerven einwandsfrei zu demonstrieren. Diese Tatsachen möchte ich hier etwas eingehender erörtern.

Werigo[1]) hat bereits im Jahre 1899 bei Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Leitfähigkeit und Erregbarkeit des Nerven die Beobachtung gemacht, daß, wenn die Erregbarkeit einer lokalen Nervenstrecke durch Narkose oder Blockade mittels eines konstanten Stromes bis zu einem gewissen Grade herabgesetzt wird, plötzlich die von oben kommenden Erregungen die Strecke nicht mehr passieren können. Eine Versuchsreihe, die ich unternahm, um das Verhalten der Leitfähigkeit und Erregbarkeit bei allmählicher Erstickung des Nerven durch Prüfung der Schwellenwertsveränderungen zahlenmäßig zu verfolgen, zeigte mir das gleiche Verhältnis. Meine Versuche wurden dann auf meinen Wunsch von Fröhlich[2]) weiter fortgesetzt mit dem gleichen Ergebnis. Unsere Anordnung war die, daß der Nerv eines Nervenmuskelpräparats durch eine gläserne Gaskammer gezogen war, die zur Erstickung oder auch zur Narkose diente. Innerhalb der Kammer sowohl, als mit seiner zentralen, außerhalb der Kammer befindlichen Strecke lag der Nerv über Platinelektroden, so daß die Veränderungen der Reizschwelle für einzelne Induktionsöffnungsschläge an diesen beiden Punkten genau verfolgt werden konnten (Fig. 36). Es zeigte sich bei diesen Versuchen, daß, während die Erregbarkeit innerhalb der Kammer allmählich mehr und mehr absank, die Reizschwelle an der zentral außerhalb der Kammer gelegenen normalen Nervenstrecke zunächst lange Zeit auf der gleichen Höhe blieb. Dann verschwand plötzlich die Leitfähigkeit für die Erregungen, die von dieser zentralen Reizstelle kamen, vollständig. Aber was die Hauptsache war: Die Leitfähigkeit verschwand stets gleichzeitig und momentan für alle Erregungen, mochten dieselben mit den schwächsten oder mit den stärksten Reizen ausgelöst werden. Sobald bei Prüfung der zentralwärts außerhalb der Kammer gelegenen Nervenstrecke die Schwellenreize unwirksam geworden waren, wirkten auch im selben Augenblick Maximalreize nicht mehr. Das ist eine sehr interessante Tatsache, deren Konsequenzen für das gesamte Geschehen im Nervensystem von fundamentaler Bedeutung sind. Diese Tatsache ist nämlich schlechterdings unvereinbar mit der bisherigen Annahme, daß

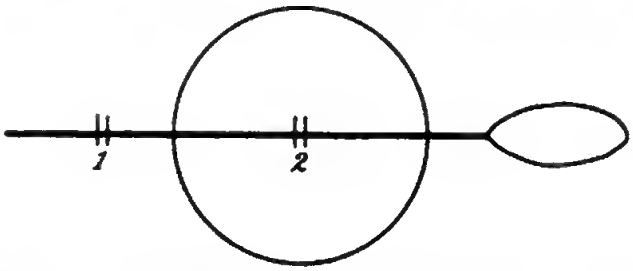


Fig. 36. Schema für die Anordnung der Versuche über das Verhältnis der Leitfähigkeit zur Erregbarkeit.

1) Werigo, Zur Frage über die Beziehung zwischen Erregbarkeit und Leitungsfähigkeit des Nerven. Pflügers Archiv 1899, Bd. 76.

2) Fr. W. Fröhlich, Erregbarkeit und Leitfähigkeit des Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1904, Bd. III.

in der Nervenfaser je nach der Reizstärke Erregungen von verschiedener Intensität entstehen und geleitet werden. Machen wir uns das klar.

Wie wir vorhin sahen, erleidet die Erregungswelle in der narkotisierten Strecke ein Dekrement ihrer Intensität, das um so stärker wird, je mehr die Erregbarkeit in derselben sinkt. Wenn man nun vor der Narkose oder Erstickung den Schwellenwert der Reizintensität feststellt, mit dem man bei Reizung des zentralen, außerhalb der Kammer gelegenen Nervenendes eben noch eine minimale Wirkung am Muskel erhält, so müßte, wenn dieser schwache Reiz auch eine entsprechend schwache Erregung der einzelnen Nervenfaser hervorriefe, die Erregungswelle schon bald nach Beginn der Erstickung oder Narkose in der beeinflußten Strecke erlöschen, weil sie hier infolge der Erregbarkeitsherabsetzung dieser Strecke ein Dekrement ihrer Intensität erfährt. Eine Erregungswelle von minimaler Stärke könnte daher unter diesen Umständen schon bald nach Beginn der Narkose nicht mehr bis zum Muskel gelangen. Dennoch geht die Erregungswelle auch bei der Prüfung mit den anfänglichen Schwellenreizen noch lange Zeit durch die Kammer hindurch, nachdem die Erregbarkeit in der Kammer bereits beträchtlich gesunken ist. Das verträgt sich nicht mit der Annahme, daß ein Schwellenreiz auch in der einzelnen Nervenfaser nur eine minimale Erregung hervorruft. Aber weiter.

Bei einer bestimmten Erregbarkeitsherabsetzung der erstickenden oder narkotisierten Strecke verschwindet die Leitfähigkeit, und zwar gleichzeitig für Prüfung mit den schwächsten wie mit den stärksten Reizen. Nimmt man an, daß schwache Reize in der Nervenfaser schwache, starke Reize starke Erregungen hervorrufen, so muß man unbedingt erwarten, daß nach dem Aufhören der Wirksamkeit *schwacher* Reize vom zentralen Nervenende aus durch eine nur geringe Verstärkung der Reizintensität wieder von neuem Wirkungen am Muskel zu erzielen wären, um so mehr, als die Erregbarkeit der narkotisierten Strecke, wie die Prüfung mit den Elektroden in der Kammer zeigt, nur allmählich weiter absinkt, so daß innerhalb der Kammer noch immer mäßig starke Reize wirksam sind. Statt dessen ist die Leitfähigkeit vollständig erloschen und selbst die stärksten Reize haben keine Wirkung mehr von dem zentralen Nervenende aus auf den Muskel. Das verträgt sich wiederum nicht mit der Annahme, daß die Erregungsintensität in der einzelnen Nervenfaser mit der Reizstärke variiert. Entweder sind also die hier mitgeteilten Tatsachen nicht richtig oder die Intensität der Erregung in der einzelnen Nervenfaser ist unabhängig von der Reizstärke und unsere bisherige Auffassung in dieser Hinsicht war falsch.

Nachdem mir diese Konsequenzen aus unseren Versuchen klar geworden waren, lag mir begreiflicherweise daran, die grundlegenden Tatsachen mit peinlichster Genauigkeit in ihren Einzelheiten weiter zu prüfen. Unsere früheren Versuche waren ja nicht mit Rücksicht auf die Frage des „Alles- oder Nichts-Gesetzes“ ausgeführt worden. Es mußte also vor allen Dingen ein vollkommen getreues Bild von dem Verhalten der Reizstelle innerhalb und außerhalb der Kammer bei fortschreitender Erstickung zahlenmäßig gewonnen und in Form eines entsprechenden Kurvenpaares zum Ausdruck gebracht werden. Dabei war besonders das Verhalten der Kurven während der kritischen Zeit von Wichtigkeit, in welcher die Leitfähigkeit plötzlich erlischt. Nur so ließ sich für die

Beweisführung eine völlig einwandsfreie Basis schaffen. Ich habe daher Herrn Dr. LODHOLZ gebeten, diese wichtige Untersuchung durchzuführen, und er hat in den Jahren 1911 und 1912 die Aufgabe unter allmählicher Verfeinerung der Methodik mit der größten Gewissenhaftigkeit gelöst[1]).

Die Ergebnisse dieser Versuche sind schlagend. In Fig. 37 ist ein Beispiel der aus den Versuchen gewonnenen Kurven dargestellt. Die Kurve der Leitfähigkeit (1), geprüft durch Reizung an dem außerhalb der Kammer zentralwärts gelegenen Punkte, bleibt zunächst über

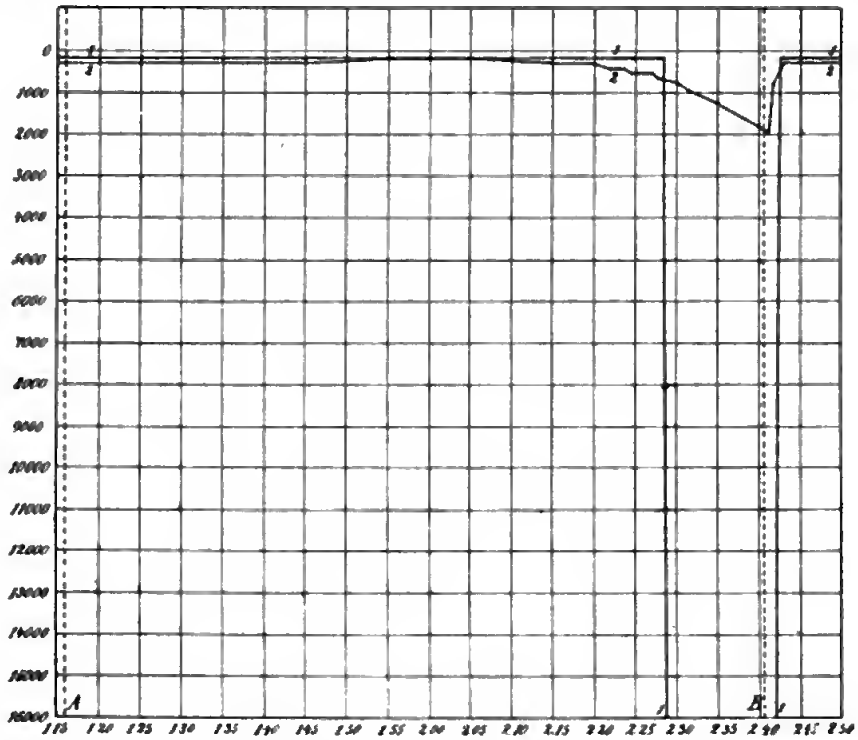


Fig. 37. Kurven der Schwellenwerte, erhalten durch Prüfung der Leitfähigkeit und der Erregbarkeit des erstickenden Nerven mit Induktionsöffnungsschlägen. Die Ordinaten geben die Intensität der Induktionsöffnungsschläge eines geaichten Schlitteninduktoriums in KRONECKER'schen Einheiten an, die Abszissenwerte die Zeit in Intervallen von 5 Minuten. Die punktierte Vertikale *A* zeigt den Beginn der Verdrängung der Luft in der Gaskammer durch Stickstoff, die punktierte Linie *B* den Zeitpunkt der Verdrängung des Stickstoffes in der Kammer durch Luft an. Kurve 1 bedeutet die Leitfähigkeit, geprüft durch Reizung des zentralen normalen, außerhalb der Kammer befindlichen Nervenendes. Kurve 2 stellt das Verhalten der Erregbarkeit, geprüft durch Reizung der in der Gaskammer befindlichen Nervenstrecke vor. Die rechts von der punktierten Linie *B* gelegenen Teile der Kurven 1 und 2 zeigen die Erholung der Leitfähigkeit und Erregbarkeit von der Erstickung. Nach LODHOLZ.

1 Stunde nach Beginn der Erstickung auf dem gleichen Niveau. Dann fällt sie plötzlich steil ab. Die Kurve der Erregbarkeit (2), geprüft durch Reizung an dem innerhalb der Kammer gelegenen Punkte, zeigt

1) LODHOLZ, Über die Gültigkeit des „Alles- oder Nichts-Gesetzes" für die markhaltige Nervenfaser. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1913, Bd. XV.

ein total anderes Verhalten. Sie beginnt im vorliegenden Falle nach 45 Minuten, während deren nur eine ganz leichte Schwankung bemerkbar ist, um allmählich mehr und mehr abzusinken. Ganz analoge Ergebnisse hat SANDERS[1]) bei Erstickung unter etwas höheren Temperaturen erhalten (Fig. 38). Aus diesem in allen Versuchen von LODHOLZ und SANDERS vollständig übereinstimmenden Verhalten geht mit völliger Klarheit hervor, daß bei der Prüfung eines zentralwärts außerhalb der beeinflußten Strecke gelegenen Punktes die Leitfähigkeit zu gleicher Zeit für alle Reizstärken aufhört im Gegensatz zur Prüfung an einem innerhalb der beeinflußten Strecke gelegenen Punkte, von dem aus ein Reizerfolg durch stärkere Reize noch immer zu erhalten ist, wenn schwächere Reize schon vollkommen unwirksam geworden sind.

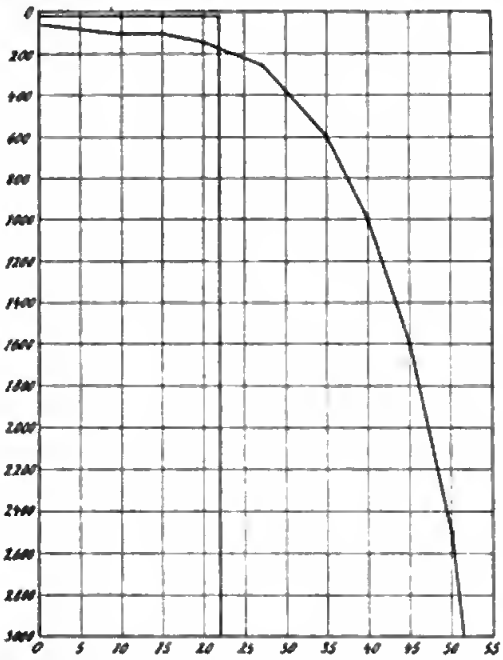


Fig. 38. Kurve der Leitfähigkeit und Erregbarkeit bei Erstickung des Nerven unter einer Temperatur von 29—30° C. Die Abszisse gibt die Zeit in Minuten, die Ordinaten die Erregbarkeit in Rollenabständen des nach KRONECKERschen Einheiten geaichten Schlitteninduktoriums an. Nach noch nicht veröffentlichten Versuchen von Sanders.

Man könnte diese Differenz in dem Verhalten der beiden Punkte vielleicht einfach beziehen wollen auf die verschiedene Erregbarkeit der beiden Punkte, von denen der außerhalb gelegene seine normale, der innerhalb der Kammer gelegene bereits verminderte Erregbarkeit besitzt, und man könnte sich vorstellen, daß die schwachen Reize innerhalb der Kammer überhaupt keine Erregung mehr hervorrufen, die noch weiter geleitet werden könnte. Allein dieser Annahme widersprechen die Tatsachen, die bei einer Anordnung beobachtet werden, bei der innerhalb der Kammer drei Elektrodenpaare an der Nervenstrecke angebracht waren (Fig. 39). Bei dieser Anordnung zeigte sich, daß, wenn eine

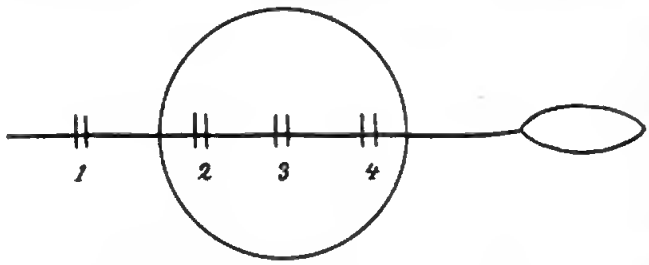


Fig. 39. Schema für Erstickungsversuche mit einer Gaskammer, in der sich drei Elektrodenpaare befinden.

1) Die Versuche von SANDERS sind noch nicht veröffentlicht.

bestimmte Reizintensität an dem am weitesten von der Austrittsstelle des Nerven entfernt gelegenen Punkte der Kammerstrecke unwirksam geworden ist, dennoch mit der gleichen oder sogar einer geringeren Stromstärke ein Reizerfolg von dem mittleren und dem der Austrittsstelle am nächsten gelegenen Punkte zu erzielen ist. Da die Erregbarkeit in der beeinflußten Strecke an allen Punkten gleich stark herabgesetzt ist, so kann das frühere Versagen eines schwächeren Reizes bei erhaltener Wirksamkeit eines stärkeren nur darauf bezogen werden, daß die Erregungswelle, die ein schwächerer Reiz an irgendeinem Punkte der beeinflußten Strecke auslöst, auf ihrem Wege zum Muskel früher erlischt, als diejenige, die ein stärkerer Reiz am gleichen Punkte hervorruft (Fig. 40, Reizpunkt 1).

Man könnte ferner daran denken wollen, daß die Differenz in dem Verhalten der Reizschwelle des außerhalb und des innerhalb der Kammer gelegenen Reizpunktes lediglich daraus resultiert, daß die Erregungswelle von dem ersteren her eine längere Strecke mit herabgesetzter Erregbarkeit in der Kammer durchlaufen muß. Die Länge der Strecke ist ja von wesentlichem Einfluß, und die Versuche mit drei Reizpunkten in der Kammer haben gezeigt, daß die Kurven, welche die Erregbarkeit ausdrücken, gemessen an dem Zustandekommen eines eben merklichen Reizerfolges (vgl. p. 123 Fig. 31) um so steiler absinken, je länger die von der Erregungswelle zu durchlaufende Kammerstrecke ist. Indessen diese Auffassung würde sofort hinfällig werden bei Berücksichtigung folgender Tatsachen. Einerseits zeigen auch bei Verwendung der breitesten Kammern, also bei Erstickung einer sehr langen Nervenstrecke die Kurven für den innerhalb der Kammer von der Austrittsstelle am fernsten gelegenen Punkt niemals einen plötzlichen Abfall der Erregbarkeit von dem ursprünglichen Werte, sondern immer zuerst ein langsames Sinken. Andererseits beginnt stets in allen Versuchen ausnahmslos die Erregbarkeit der innerhalb der Kammer gelegenen Punkte zuerst zu sinken, lange bevor der Zeitpunkt erreicht ist, an dem die Leitfähigkeit für Erregungen, die von dem außerhalb der Kammer gelegenen Reizpunkte herabkommen, plötzlich erlischt. Da die Strecke von diesem letzteren Punkte bis zum Austritt viel länger ist als die von den innerhalb der Kammer gelegenen Reizstellen, so müßte die Erregbarkeitskurve an diesem Punkte auch zuerst anfangen abzusinken. Das tut sie nicht. Die Differenz in der Länge der Strecke

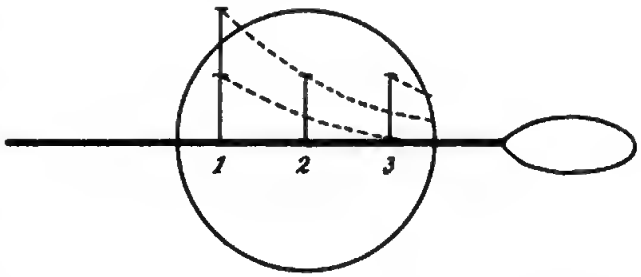


Fig. 40. Schema für den Verlauf der Erregungswellen, die von drei verschieden weit von der Austrittsstelle des Nerven aus der Kammer entfernten Punkten ausgehen. Die senkrechten Linien geben die Erregungsintensitäten für verschiedene Reizstärken an. Die punktierten Linien den Intensitätsverlauf der Erregungswellen durch die Kammerstrecke.

ist also nicht imstande, die eigentümliche Differenz in dem Verhalten der Kurven für die innerhalb und außerhalb der Kammer gelegenen Punkte zu erklären.

Alle diese Versuche, in denen das Verhalten des Nerven verglichen wird gegen Reize, die zentral oberhalb der Kammer an der normalen Strecke und gegen Reize, die an der beeinflußten Strecke einwirken, zeigen also deutlich die total verschiedene Wirkung in beiden Fällen: Bei Reizung der zentral gelegenen normalen Strecke erlischt die Erregungswelle, die von hier aus in die beeinflußte Strecke eintritt, stets zu gleicher Zeit und an dem gleichen Punkte der Strecke, mag sie durch die schwächsten oder die stärksten Reize ausgelöst sein; bei Reizung der beeinflußten Strecke dagegen erlischt die Erregungswelle, die ein schwacher Reiz an einem Punkte auslöst, zu einer früheren Zeit und nach einer kürzeren Strecke, als diejenige, die ein stärkerer Reiz auslöst.

Nun muß selbstverständlich auch im ersteren Falle, wo der Reiz an der zentral gelegenen normalen Strecke einwirkt, die von ihm ausgelöste Erregungswelle beim Passieren der beeinflußten Strecke ein ihrer Intensität entsprechendes Dekrement erfahren. Ferner geht, wie schon gesagt, aus den oben genannten Tatsachen hervor, daß innerhalb der erstickenden Strecke stärkere Erregungen weiter geleitet werden als schwächere. Wenn daher die von oben aus der normalen Nervenstrecke in die Kammer eintretende Erregungswelle genau an demselben Punkte der Kammerstrecke erlischt, also genau das gleiche Dekrement hat, gleichgültig ob sie durch einen schwachen oder starken Reiz hervorgerufen worden ist, so ergibt sich daraus der unabweisliche Schluß, daß sie auch, gleichgültig ob der Reiz schwach oder stark war, aus der normalen Strecke mit derselben Intensität in die beeinflußte Strecke eingetreten sein muß. Mit anderen Worten: der schwächste wie der stärkste Reiz rufen im normalen Nerven Erregungen von gleicher Intensität hervor, d. h. für den normalen Nerven gilt das „Alles oder Nichts-Gesetz".

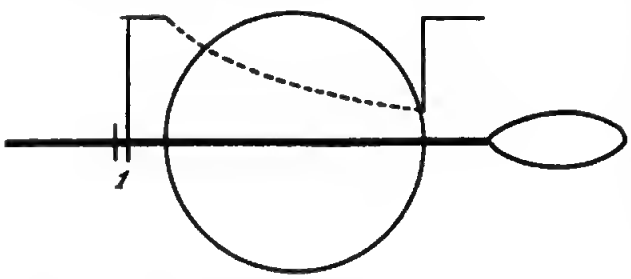


Fig. 41. Schema des Intensitätsverlaufes einer Erregungswelle, welche aus einer normalen Nervenstrecke in eine erstickende oder narkotisierte und dann wieder in eine normale Strecke eintritt. Bei 1 liegt die Reizstelle. Die Höhe der ausgezogenen Linie gibt die Intensität der Erregungswelle in der normalen, die der gestrichelten Linie diejenige in der beeinflußten Strecke an.

Ist dagegen die Erregbarkeit einer lokalen Nervenstrecke bis zu einem bestimmten Grade herabgesetzt, so folgt diese Nervenstrecke

nicht mehr dem „Alles oder Nichts-Gesetz". In einer solchen Strecke ruft ein schwächerer Reiz eine schwächere, ein stärkerer Reiz eine stärkere Erregung hervor, und jede Erregungswelle erfährt auf ihrem Verlauf durch diese Strecke ein Dekrement ihrer Intensität und Geschwindigkeit. Tritt daher eine Erregungswelle aus einer zentral gelegenen normalen Nervenstrecke in eine solche Strecke mit herabgesetzter Erregbarkeit, so erlischt die Erregungswelle infolge des Dekrements ihrer Intensität, wenn die Strecke genügend lang oder die Erregbarkeit genügend stark herabgesetzt ist (vgl. Fig. 33*A*, p. 125). Erreicht dagegen die Erregungswelle, wenn auch in stark abgeschwächtem Zustande, noch die peripherisch gelegene normale Strecke des Nerven, so schwillt die Erregungs-

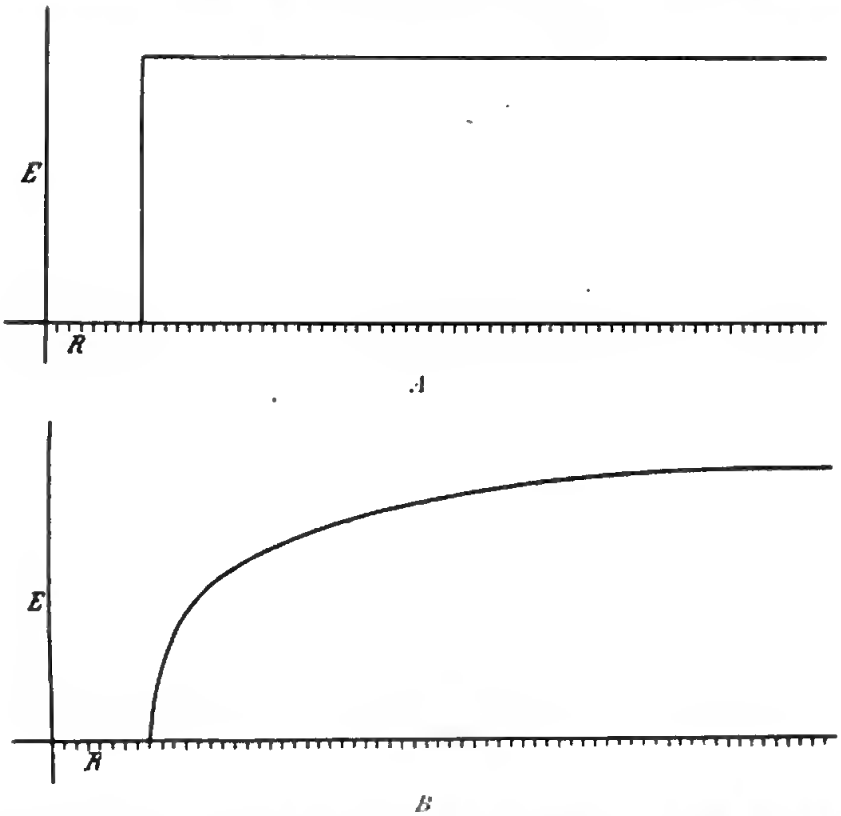


Fig. 42. Schemata für die Beziehungen zwischen Erregungsgröße und Reizintensität. *A* Schema für das isobolische System. *B* Schema für das heterobolische System. Die Abszissenwerte geben die Reizintensitäten, die Ordinatenwerte die Erregungsgrößen an.

intensität in allen Fasern, in denen sie noch den Schwellenwert der normalen Strecke übersteigt, wieder bis zu ihrer ursprünglichen Intensität an, und verläuft ohne Dekrement weiter, weil die normale Strecke eben jede Erregung mit maximaler Intensität dekrementlos leitet (Fig. 41).

Um einen kurzen Ausdruck für solche lebendige Systeme zu haben, die dem „Alles oder Nichts-Gesetz" folgen, habe ich sie, wie bereits oben p. 45 gesagt, als „isobolische Systeme" bezeichnet, weil sie bei jeder Reizstärke immer die gleiche Energiemenge entladen (Fig. 42 *A*). Ihnen

gegenüber stehen diejenigen Systeme, die dem „Alles oder Nichts-Gesetz" nicht unterworfen sind, die bei jeder Reizintensität eine andere Energiemenge entladen, bei schwächeren Reizen eine geringere, bei stärkeren eine größere, und die ich daher als „heterobolische Systeme" den ersteren entgegengestellt habe. Diese folgen im wesentlichen dem WEBER-FECHNERschen Gesetz (Fig. 42 *B*). Die normale markhaltige Nervenfaser ist ein isobolisches System. Als solches leitet sie alle Erregungen, mögen sie durch schwache oder starke Reize hervorgerufen sein, dekrementlos und mit maximaler Intensität. Sie nimmt aber den Charakter eines heterobolischen Systems an, sobald ihre Erregbarkeit unter einen gewissen Grad gesunken ist. In diesem Zustande wird sie durch schwache Reize schwach, durch starke stärker erregt und leitet alle Erregungen mit Dekrement, die starken durch eine längere, die schwachen durch eine kürzere Strecke.

Die im Vorstehenden enthaltene Beweisführung für die Gültigkeit des „Alles oder Nichts-Gesetzes" der normalen markhaltigen Nervenfaser, die zuerst im Herbst 1911 in meinen „Silliman-Lectures"[1]) gegeben wurde, ist in den 2 Jahren, die seitdem verflossen sind, durch eine Anzahl von Arbeiten im Bonner Laboratorium immer von neuem erhärtet worden. Zunächst hat gleich darauf VÉSZI[2]) die SCHIFFschen Hemmungen, die erst später behandelt werden sollen und die in einem

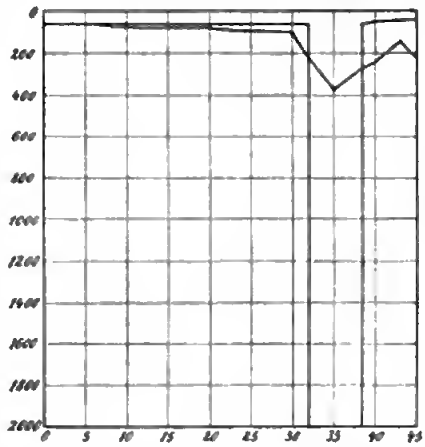


Fig. 43. Kurven für das Verhalten der Erregbarkeit und Leitfähigkeit des Nerven bei steigender Temperatur. Bei Erreichung einer Temperatur von 28° C verschwindet die Leitfähigkeit plötzlich, während die Erregbarkeit allmählich weiter absinkt. Nach 35 Minuten, als die Temperatur die Höhe von 35° erreicht hat, wird der Nerv wieder abgekühlt. Die Erregbarkeit steigt allmählich wieder an, die Leitfähigkeit kehrt bei 28° plötzlich zurück. Der Nerv befindet sich während des ganzen Versuchs in Luft. Die Abszissen- und Ordinatenwerte haben dieselbe Bedeutung wie in Fig. 38. Nach einem Versuch von SANDERS.

gewissen Widerspruch mit dem „Alles oder Nichts-Gesetz" beim Nerven zu stehen scheinen, in vollem Einklang mit der Gültigkeit desselben gebracht. Ferner hat ISHIKAWA[3]) durch Veränderung der Erregbarkeit des Nerven auf osmotischem Wege zeigen können, wie beim Eintauchen einer lokalen Strecke des Nerven in eine hypertonische Lösung genau die gleichen Veränderungen der Erregbarkeit und Leitfähigkeit hervorgebracht werden können, wie durch Erstickung und Narkose. SANDERS

1) MAX VERWORN, Irritability. Silliman Lectures delivered at Yale University in 1911.

2) JULIUS VÉSZI, Untersuchungen über die Ermüdbarkeit des markhaltigen Nerven und über die Gültigkeit des Alles- oder Nichts-Gesetzes bei demselben. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1912, Bd. XIII.

3) HIDETSURUMARU ISHIKAWA, Über den Einfluß des osmotischen Druckes auf die Erregbarkeit und Leitfähigkeit des Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1912, Bd. XIII.

und THÖRNER haben dasselbe für lokale Erwärmung des Nerven demonstriert. Infolge der vollkommen gleichmäßigen Erwärmung aller Fasern des Nervenstammes liefern hierbei die Veränderungen der Schwellenwerte ganz besonders gleichmäßig verlaufende Kurven (Fig. 43). HENRI FREDERICQ[1]) hat sodann bei allmählich steigender mechanischer Kompression einer lokalen Nervenstrecke genau das gleiche Verhalten der Leitfähigkeit feststellen können. Bemerkenswert ist an dieser Stelle, daß eine Steigerung der Erregbarkeit einer mittleren Nervenstrecke, wie sie ISHIKAWA (l. c.) durch hypertonische Lösungen, sowie SANDERS und THÖRNER durch Erwärmung erzielten, den isobolischen Charakter dieser Nervenstrecke nicht aufhebt. Hier ist der Intensitätsverlauf der Erregungswelle auf ihrem Wege von der zentralen normalen durch die mittlere stärker erregbare nach der peripherischen normalen Strecke derartig, daß die Erregungswelle in der zentralen Strecke mit der normalen Intensität verläuft bis zum Eintritt in die mittlere Strecke, wo sie entsprechend der Erregbarkeitssteigerung eine Intensitätssteigerung erfährt, mit der sie dekrementlos bis an die Grenze der mittleren Strecke verläuft, um hier wieder abzuschwellen bis auf das niedrigere Niveau, das die Welle in der normalen Strecke ursprünglich hatte (Fig. 44). Der Reizerfolg am Erfolgsorgan, d. h. hier am Muskel, wird also dadurch, daß die Erregbarkeit einer lokalen Nervenstrecke beträchtlich gesteigert ist und daß die Erregungswelle in dieser Strecke auf ein höheres Niveau ihrer maximalen Intensität erhoben wird, in keiner Weise beeinflußt, wenn zwischen dieser Strecke mit erhöhter Erregbarkeit und dem Erfolgsorgan wieder eine Nervenstrecke mit normaler Erregbarkeit gelegen ist.

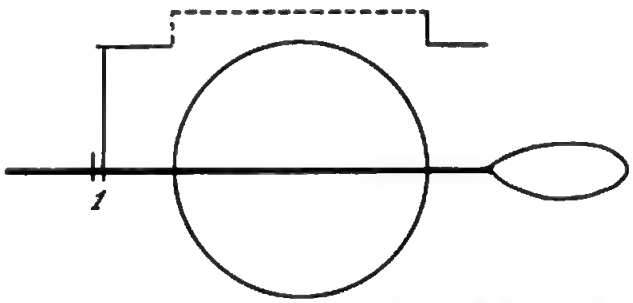


Fig. 44. Schema des Intensitätsverlaufes einer Erregungswelle durch eine lokal in ihrer Erregbarkeit gesteigerte Nervenstrecke. Die Erregungswelle geht von dem Reizpunkte 1 in der normalen Strecke aus, nimmt an Intensität in der beeinflußten Strecke zu (gestrichelte Partie) und schwillt beim Eintritt in die normale peripherische Strecke wieder ab.

Inzwischen hat ADRIAN[2]), obwohl er den Zusammenhang zwischen dekrementloser Leitung und isobolischem Charakter eines Systems nicht erkannte, doch auf einem anderen Wege die Gültigkeit des „Alles oder Nichts-Gesetzes" für die marklose Nervenfaser bestätigt. Der von ADRIAN befolgte Weg stellt gewissermaßen die Gegenprobe auf unsere oben gegebene Beweisführung vor. Unsere Beweisführung liefert zunächst aus der gleichen Größe des Dekrements und der durchlaufenen Strecke den Nachweis, daß eine aus der normalen in die narkotisierte Strecke eintretende

1) Die Arbeiten von SANDERS, THÖRNER und FREDERICQ erscheinen demnächst in der Zeitschr. f. allgem. Physiol.

2) E. D. ADRIAN, On the conduction of subnormal disturbances in normal nerve. Journ. of Physiol., Dec. 1912, Vol. XLV.

Erregungswelle immer die gleiche Intensität hat, mag sie durch schwache oder starke Reize ausgelöst sein und gelangt dann von dieser Tatsache aus zu dem sich von selbst ergebenden Schluß, daß die Erregungswelle, wenn sie mit abgeschwächter Intensität aus der narkotisierten in die peripherische normale Strecke eintritt, wieder zu ihrer ursprünglichen Intensität anschwillt. ADRIANS Deduktion geht den umgekehrten Weg. Sie führt zunächst den Nachweis, daß in der normalen peripherischen Strecke ein Wiederanschwellen der aus der narkotisierten Strecke mit abgeschwächter Intensität austretenden Erregungswelle bis zu ihrer ursprünglichen Höhe erfolgt, und zieht daraus den Schluß, daß die Intensität der Erregungswelle im normalen Nerven unabhängig ist von der Stärke des Reizes, der sie hervorruft. Der Beweis für das Wiederanschwellen der abgeschwächten Erregungswelle in der normalen peripherischen Strecke zur ursprünglichen Höhe wird dabei in folgender Weise geführt.

Die Nerven von zwei gleichen Nervenmuskelpräparaten werden in der Weise narkotisiert, daß an dem einen eine mittlere Strecke (*D*) von 9 mm, an dem anderen zwei mittlere Strecken (*d* und *d'*) von je 4,5 mm, die aber durch eine normale Strecke getrennt sind, dem Dampf des Narkotikums in gleicher Weise ausgesetzt werden (Fig. 45). Zentral gelegen

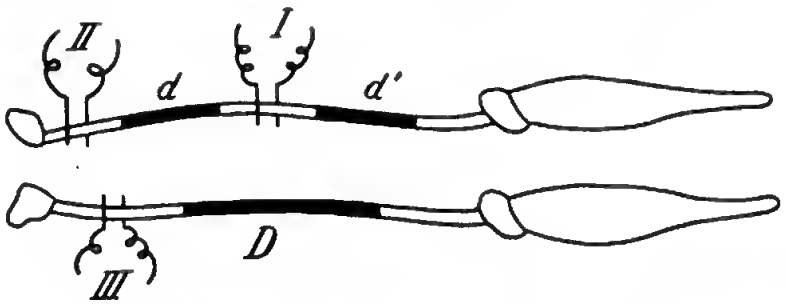


Fig. 45. Schemata für die Versuche von ADRIAN. Zwei Nervmuskelpräparate werden so narkotisiert, daß an dem einen (oberen) zwei durch eine normale Strecke getrennte Nervenstrecken (*d* und *d'*) von je 4,5 mm Länge, an dem anderen eine einheitliche Nervenstrecke (*D*) von 9 mm Länge narkotisiert sind. *I*, *II* und *III* geben die Lage der zur Prüfung der Leitfähigkeit nötigen Elektrodenpaare an. Nach ADRIAN.

vor jeder der narkotisierten Strecken befindet sich in der normalen Strecke ein Elektrodenpaar. Die Länge der beiden Strecken *d* und *d'* zusammen ist also gleich der Länge der Strecke *D*. Ist nun die Erregbarkeit der narkotisierten Strecken in beiden Präparaten in gleichem Grade herabgesetzt, nämlich so weit, daß die von dem Reizpunkt *III* kommende Erregungswelle grade nicht mehr durch die Strecke *D* hindurchlaufen kann, so muß in dem anderen Präparat eine von der Reizstelle *II* kommende Welle zu demselben Zeitpunkt unwirksam werden, falls dieselbe in der zwischengeschalteten normalen Strecke mit der abgeschwächten Intensität, mit der sie aus *d* austritt, weiter verläuft. Vermag dagegen die von *II* kommende Erregungswelle noch viel länger den Muskel zu erreichen, nämlich genau so lange, bis auch eine von *I* kommende Erregungswelle unwirksam wird, so geht daraus hervor, daß die abgeschwächte Erregungswelle in der normalen, zwischengeschalteten Strecke wieder zu ihrer ursprünglichen Intensität angeschwollen ist. ADRIAN findet

in seinen Experimenten, daß das letztere tatsächlich der Fall ist und kommt daher ebenfalls zu dem Schluß, daß die im normalen Nerven geleiteten Erregungswellen stets die gleiche, von der Reizintensität unabhängige Intensität haben.

Nach alledem kann heute kein Zweifel mehr an dem isobolischen Charakter der markhaltigen Nervenfaser bestehen. Daraus ergeben sich wichtige Konsequenzen. Wir gewinnen ein wesentlich verändertes, aber doch nunmehr wieder etwas bestimmteres Bild von den physiologischen Vorgängen im Nervensystem und es entstehen eine Reihe von neuen Problemen auf diesem Gebiete.

Indessen diese Fragen gehören in ein anderes Kapitel der Physiologie. Hier interessiert uns nur die Tatsache, daß wir in der markhaltigen Nervenfaser eine Form der lebendigen Substanz vor uns haben, bei der die Erregbarkeit einen so hohen Grad erreicht hat, daß jeder Reiz, der überhaupt wirksam ist, bereits alles vorhandene erregbare Material zum Zerfall bringt und daß daher das Leitungsvermögen beim Nerven unter allen lebendigen Systemen am höchsten entwickelt ist, indem der markhaltige Nerv einerseits mit der größten Geschwindigkeit und andererseits ohne Dekrement an Geschwindigkeit und Erregungsintensität leitet. Alle diese Eigenschaften: Gültigkeit des „Alles oder Nichts-Gesetzes", große Geschwindigkeit der Erregungsleitung, Fehlen eines Dekrements der Leitungsgeschwindigkeit, Fehlen eines Dekrements der Intensität der Erregungswelle, mangelnde Summationsfähigkeit für Erregungen hängen eng untereinander zusammen, weil sie sämtlich Ausdruck eines und desselben Faktors sind, der hohen Erregbarkeit. Wird die Erregbarkeit des Nerven künstlich herabgesetzt, so nähert er sich, je mehr das der Fall ist, um so mehr der Reihe von lebendigen Substanzen, die dem anderen extremen Typus der Erregungsleitung folgen, den uns das Rhizopodenprotoplasma vor Augen geführt hat. Zwischen dem normalen markhaltigen Nerven mit seiner maximalen und den Pseudopodien gewisser Rhizopodenzellen mit ihrer minimalen Reaktionsfähigkeit finden sich unzählige Übergangsglieder in der langen Reihe lebendiger Substanzen. Ob dem Typus des Nerven außer dem Herzmuskel in seinem normalen Zustande noch andere Formen der lebendigen Substanz folgen, ob z. B. für den Skelettmuskel, wie es nach den Untersuchungen von Keith Lucas[1]) höchst wahrscheinlich der Fall ist, ebenfalls das „Alles oder Nichts-Gesetz" gilt, müssen weitere Erfahrungen entscheiden.

D. Das Prinzip der Erregungsleitung.

Schließlich entsteht nun aber noch die wichtige Frage nach dem feineren Mechanismus der Erregungsleitung. Daß die Erregungsübertragung von Querschnitt zu Querschnitt in einem lebendigen System in der Weise zustande kommt, daß der Zerfall der erregbaren Moleküle auf dem einen Querschnitt selbst wiederum als derjenige Reiz wirkt, der den Zerfall der Moleküle auf dem folgenden Querschnitt erregt usf., haben wir be-

1) Keith Lucas, On the gradation of activity in a skeletal muscle fibre. Journ. of Physiol. 1888, Vol. IX. — The „all or none" contraction of the amphibian skeletal muscle-fibre. Journ. of Physiol. 1909, Vol XXXVIII.

reits gesehen. Daß die Intensität dieses mit dem Zerfall der Moleküle gegebenen Reizes abhängig ist von der Energiemenge, die bei dem Zerfall der Moleküle in der Raum- und Zeiteinheit frei wird, hat sich uns ebenfalls schon ergeben. Die Frage, die jetzt auftaucht, ist die: Welche Energieform stellt den Reiz für die der erregten Stelle benachbarten Moleküle vor? Die Erregungsleitung ist eine allgemeine Eigenschaft aller lebendigen Substanz. Wir werden also voraussetzen dürfen, daß sie auch bei allen lebendigen Systemen auf die gleiche Weise zustande kommt. Prüft man aber die Energieformen, die von jeder lebendigen Substanz produziert werden, so können für die Übermittelung des Molekülzerfalls nur drei Energieformen in Betracht kommen, das ist die Wärme, die Elektrizität und die osmotische Energie. Das Licht kann nicht als eine Energieform angesehen werden, die von aller lebendigen Substanz produziert wird und andere Energieformen, wie etwa die chemische und die Oberflächenenergie wirken nur in unmittelbarer Atomnähe.

1. Die Annahme der Übertragung durch Wärme.

Auf den ersten Blick liegt es sehr nahe, die Wärme als diejenige Energieform in Anspruch zu nehmen, die beim Zerfall der erregten Moleküle frei wird, sich vom Ort ihrer Entstehung ausbreitet und die benachbarten Moleküle wiederum zum Zerfall bringt, denn wir wissen ja, daß die Wärme dissoziationsfördernd wirkt und die Analogie der lebendigen Substanz mit den explosiblen Stoffen legt den Gedanken besonders nahe, daß hier wie dort die Fortleitung des Zerfalls über eine größere Masse von Molekülen hin von der bei dem Zerfall jedes einzelnen Moleküls entstehenden Wärme besorgt wird. In der Tat ist besonders die Erregungsleitung im Nerven mehrfach mit dem Abbrennen einer Zündschnur verglichen worden[1]). Indessen ist nicht zu verkennen, daß diese Auffassung, die auf den ersten Blick so bestechend erscheint, bei genauerer Betrachtung recht bedeutende Schwierigkeiten bietet. Es ist zwar experimentell nachweisbar, daß die lebendige Substanz bei einer Erregung tatsächlich eine Steigerung ihrer Temperatur erfährt, aber es ist auch bekannt, daß diese bei einer momentanen Erregung durch einen Einzelreiz, wie z. B. beim Muskel durch einen Induktionsschlag ganz außerordentlich gering ist. Die Schwierigkeit tritt besonders deutlich hervor, wenn wir uns einen ungefähren Begriff zu machen sueben von dem numerischen Verhältnis der erregbaren, d. h. zerfallsfähigen Moleküle zu der übrigen Masse eines lebendigen Systems. Da ist vor allem der Wassergehalt schon ein ganz ungebeuerer Massenfaktor. Reehnen wir denselben z. B. für den Nerven auf rund 75%, was eher zu niedrig gerechnet ist, so bleiben noch etwa 25% Trockensubstanz. Von diesen 25% geht aber der bei weitem größte Teil ab auf Hüllsubstanzen, den wir sicherlich mit 15% nicht zu hoch anschlagen dürften. Aber aueh die restierenden 10% der Trockensubstanz sind noch lange nicht sämtlich als zerfallsfähige Moleküle zu betrachten. Es finden sich darunter die zweifellos sehr beträchtlichen organischen Reservematerialien des Achsen-

1) Vgl. Pflüger, Über die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen. In Pflügers Archiv 1875, Bd. 10. — Ferner L. Hermann, Handbuch der Physiologie, Bd. II, Allgemeine Nervenphysiologie. Leipzig 1879.

zylinderprotoplasmas, ferner die Salze und die Stoffwechselprodukte, die wir in ihrer Gesamtsumme wahrscheinlich auch nicht zu niedrig ansetzen, wenn wir ihre Menge gleich der Menge der direkt am Erregungsvorgang teilnehmenden Gruppen annehmen. Aber auch diese letzteren Moleküle oder Atomgruppen sind, da ja dauernd ein Ruhestoffwechsel sich abspielt, jedenfalls nicht sämtlich im Moment der Einwirkung eines Reizes in zerfallsfähigem Zustande. Wir werden also vermutlich die Menge der zerfallsfähigen Moleküle noch zu hoch taxieren, wenn wir sie mit 5% der gesamten Nervensubstanz in Rechnung ziehen. Stellen wir uns nun vor, diese 5% erregbare Moleküle würden durch einen Reiz zum Zerfall gebracht, so müßten 95% nicht erregbarer Substanz, durch welche diese zerfallsfähigen Moleküle voneinander getrennt sind, bei ihrem Zerfall so stark erwärmt werden, daß die Wärmemenge immer noch ausreicht, um die nächstgelegenen erregbaren Moleküle oder Atomgruppen wieder zum Zerfall zu bringen, sonst könnte der Zerfall auf diese Weise nicht fortgeleitet werden. Dieses Verhältnis bereitet der Annahme, daß die Wärme diejenige Energieform sei, welche als Reiz den Zerfall übermittelt, sehr bedenkliche Hindernisse. Es ist wahr, wir können die Annahme nicht ohne weiteres als völlig unzutreffend ablehnen, denn die Möglichkeit der Fortleitung hängt ja nicht von der absoluten Wärmemenge ab, die zum nächsten zerfallsfähigen Molekül hingelangt, sondern von der relativen Wärmemenge, bezogen auf den Labilitätsgrad der am Zerfall beteiligten Moleküle und über den letzteren können wir auch nicht einmal eine annähernde Aussage machen. Indessen, wenn wir andere leblose Substanzen von höchster Explosibilität zum Vergleich heranziehen, wie etwa Jodstickstoff, so finden wir, daß bereits eine winzige Wassermenge, mit der wir eine Jodstickstoffmasse befeuchten, ausreicht, um die Fortleitung des Zerfalls und damit die Explosibilität der Masse vollständig aufzuheben.

Auch die Annahme Pflügers[1]), daß die zerfallsfähigen Atomgruppen mittels chemischer Atomverkettung zu langen faserförmigen Riesenmolekülen durch die ganze Länge der Nervenfaser hin verkoppelt seien, hebt die Schwierigkeit nicht auf, denn diese Annahme einer festen Struktur mit kontinuierlicher Verknüpfung der Atome durch chemische Affinitäten würde wieder mit den Tatsachen des Stoffwechsels kaum zu vereinigen sein.

2. Die Theorie der osmotisch-elektrischen Übertragung.

Mit Rücksicht auf alle diese Schwierigkeiten liegt es näher, die Vermittlerrolle für den Zerfall einer Energieform zuzusehreiben, die auf weitere Entfernungen hin wirksam sein kann. Eine solche Energieform wäre die elektrische Energie. Elektrizitätsproduktion ist ebenfalls eine allgemeine Eigenschaft aller lebendigen Substanz. Elektrische Potentialdifferenzen zwischen zwei Punkten aber können durch Entstehung eines Stromes über weite, zwischen ihnen liegende Strecken ausgeglichen werden. So würde die Elektrizität die wichtigsten Bedingungen sehr wohl erfüllen, die man an die Energieform stellen muß, welche die

1) E. Pflüger, Über die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen. Pflügers Archiv 1875, Bd. 10.

Fortleitung des Zerfalls von Querschnitt zu Querschnitt in der lebendigen Substanz vermittelt.

Die äußere Ähnlichkeit der Erregungsleitung besonders im Nerven mit der einfachen Elektrizitätsleitung in einem Metalldraht hat auch schon frühzeitig in der Physiologie dazu geführt, beide Vorgänge als identisch zu betrachten. Indessen als zum ersten Male die Geschwindigkeit der Nervenleitung experimentell von HELMHOLTZ gemessen

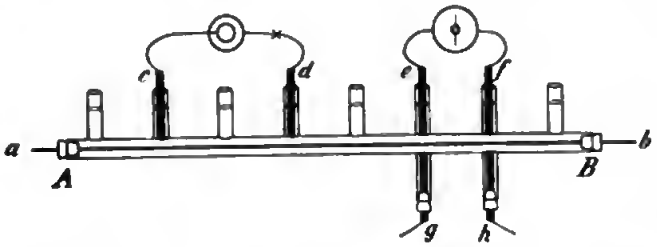


Fig. 46. Schema eines Kernleitermodells nach HERMANN. Eine Glasröhre *AB*, die mehrere seitliche Ansatztuben hat, ist mit konzentrierter Zinksulfatlösung gefüllt, durch die ein Platindraht *ab* hindurchgeht. In die Tuben *c* und *d* tauchen unpolarisierbare Elektroden aus amalgamiertem Zink ein, die den „Reizstrom" von einem konstanten Elemente aus zuleiten. In die Tuben *e* und *f* tauchen gleiche Elektroden, welche den im Kernleiter entstehenden Strom zu einem stromprüfenden Apparat (Multiplikator) ableiten. Ebenso können auch nach unten hin Ableitungsdrähte von den Tuben *g* und *h* mit einem stromprüfenden Apparat verbunden werden. Bei Schließung des Reizstromes *cd* entsteht ein Polarisationsstrom, der sich wellenförmig mit abnehmender Intensität im Kernleiter ausbreitet und an den stromprüfenden Apparaten bei *e* und *f* oder *g* und *h* beobachtet werden kann.

worden war, mußte jeder Gedanke daran, daß es sich hier um einen einfachen Elektrizitätsleitungsvorgang wie in einem Metalldraht handele, fallen gelassen werden, denn die Größenordnung des Geschwindigkeitswertes zeigt in beiden Fällen doch eine allzugroße Verschiedenheit.

Dagegen schien die Beobachtung der Leitungsverhältnisse am sogenannten „Kernleiter" (Fig. 46) eine andere Möglichkeit zu eröffnen,

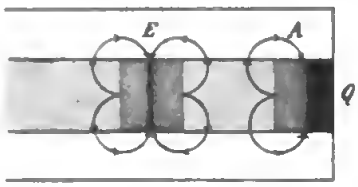


Fig. 47. Schema der Ströme in der Nähe einer erregten (*E*) und einer absterbenden (*A*) Stelle am Nerven. Nach HERMANN. An der erregten Stelle *E* wird der Nerv negativ gegen die unerregte Nachbarschaft. Die erregte Zone ist dunkler dargestellt. Infolge der Störung des elektrischen Gleichgewichts an der erregten Stelle entsteht gegen die Nachbarschaft ein lokaler Strom in der Richtung der kleinen Pfeile, der sich durch die umgebende Hülle ausgleicht. Dadurch wird wieder das elektrische Gleichgewicht im nächsten Querschnitt gestört, indem die vorher ruhende Stelle jetzt negativ geworden ist und infolgedessen wiederum zur Entstehung eines lokalen Stromes Anlaß gibt usf. Das gleiche gilt für eine absterbende Stelle *A* an einem künstlichen Querschnitt *Q*. Die absterbende Stelle ist ebenfalls wieder negativ. Die negative Zone ist dunkelgrau dargestellt, während die abgestorbene schwarz ist.

die Erregungsleitung im Nerven auf elektrische Vorgänge zurückzuführen. So haben MATTEUCCI, später HERMANN und schließlich BORUTTAU[1]) versucht, die Vorgänge, die sich bei elektrischer Reizung eines von einer

1) Die ungeheuer umfangreiche Literatur über diesen Gegenstand bis in die letzte Zeit findet sich angeführt in CREMER, Die allgemeine Physiologie des Nerven. In NAGELS Handbuch der Physiologie des Menschen, Bd. IV. Braunschweig 1909.

feuchten Hülle (Zinksulfatlösung, Kochsalzlösung, nasses Fließpapier usw. umgebenen polarisierbaren Drahtes abspielen, zur Erklärung der Erregungsleitung im Nerven zu benutzen (Fig. 47). Die Tatsache, daß sich an einem solchen Kernleitermodell bei elektrischer Reizung eines Punktes durch Polarisation zwischen der feuchten Hülle und dem metallischen Kern ein kleiner lokaler Strom entwickelt, der seinerseits wieder das elektrische Gleichgewicht im nächsten Querschnitt stört und dadurch zur Entstehung eines neuen lokalen Stromes Anlaß gibt usf., so daß eine wellenförmige Ausbreitung des Polarisationsvorganges durch die ganze Länge des Kernleiters hin stattfindet, hat im Verein mit der äußeren Ähnlichkeit in der Differenzierung von axialen Fasern und peripherischen Hüllen beim Nerven und Kernleiter namentlich Boruttau[1]) dazu veranlaßt, das Prinzip des Leitungsvorganges im Kernleiter direkt auf den Nervenleitungsvorgang zu übertragen. Indessen als Nernst und Zeyneck ihre Theorie aufstellten, nach welcher der galvanische Strom dadurch als Reiz wirkt, daß er an der Grenzschicht zweier verschiedener Elektrolyte Ionenkonzentrationsänderungen herbeiführt, die ihrerseits wieder zur Entstehung lokaler Ströme Anlaß geben, hat Boruttau die frühere Annahme einer einfachen physikalischen Polarisation zwischen Kern und Hülle des Nerven fallen lassen und dieselbe durch die neue Annahme einer Ionenkonzentrationsänderung an der Grenzschicht von Kern und Hülle ersetzt[2]). Damit war die eigentliche Kernleitertheorie schon im Prinzip so geändert, daß nur noch das Moment der Differenzierung einer zentralen Fibrillen- und einer peripherischen Hüllsubstanz aus der Kernleitertheorie übernommen blieb. Mir scheint nun, daß wir auch dieses Moment als völlig entbehrlich noch fallen lassen können, so daß von der ursprünglichen Kernleitertheorie überhaupt nichts mehr für die Erklärung der Erregungsleitung im Nerven übrig bleibt.

Es haben sich in neuerer Zeit die Befunde andauernd gemehrt, welche es fast zur Gewißheit machen, daß die Elementarfibrillen im Achsenzylinder des Nerven nichts anderes sind, als Stützsubstanzen. So haben schon früher Wolff[3]), Verworn[4]) und andere die Ansicht ausgesprochen, daß die Neurofibrillen als Stützfasern für das weiche Neuroplasma anzusehen seien, und in neuester Zeit hat Lenhossék[5]) und besonders Goldschmidt[6]) diese Ansicht in ausführlicher Weise begründet. Gold-

1) H. Boruttau, Neue Untersuchungen über die am Nerven unter der Wirkung erregender Einflüsse auftretenden elektrischen Erscheinungen. Pflügers Archiv 1894, Bd. 58. — Fortgesetzte Untersuchungen über die elektrischen Erscheinungen am tätigen Nerven. Pflügers Archiv 1895, Bd. 59 und 1896, Bd. 63.

2) H. Boruttau, Die Theorie der Nervenleitung. Pflügers Archiv 1899, Bd. 76.

3) M. Wolff, Über die fibrillären Strukturen in der Leber des Frosches. Anatom. Anzeiger 1905, Bd. XXVI.

4) Max Verworn, Bemerkungen zum heutigen Stand der Neuronenlehre. Med. Klinik 1908, 4. Jahrg.

5) M. v. Lenhossék, Über die physiologische Bedeutung der Neurofibrillen. Anatom. Anzeiger 1910, Bd. XXXVI.

6) Richard Goldschmidt, Das Nervensystem von Ascaris lumbricoides und megalocephala. Ein Versuch, in den Aufbau eines einfachen Nervensystems einzudringen. III. Teil. Festschrift zum 60. Geburtstage Richard Hertwigs, Bd. II. Jena 1910.

SCHMIDT hat durch ausgedehnte vergleichend zellmechanische Studien gezeigt, welche Rolle diese Neurofibrillen in mechanischer Hinsicht als innere Skelettgebilde spielen, und hat gleichzeitig in völliger Übereinstimmung mit anderen Forschern ihre Kontinuität mit anderen unzweifelhaften Stützfibrillen nachgewiesen. Sollte sich diese Auffassung der Neurofibrillen als bloßer Stützelemente nicht nur wie bis jetzt als höchst wahrscheinlich, sondern als wirklich zutreffend nachweisen lassen, so wären damit zugleich auch die zahlreichen Kombinationen und Spekulationen APÁTHYS und BETHES über die Rolle der Neurofibrillen im Nervensystem hinfällig geworden. Auf keinen Fall haben wir den allergeringsten Grund, die scheinbare Kernleiterstruktur des Nerven als die

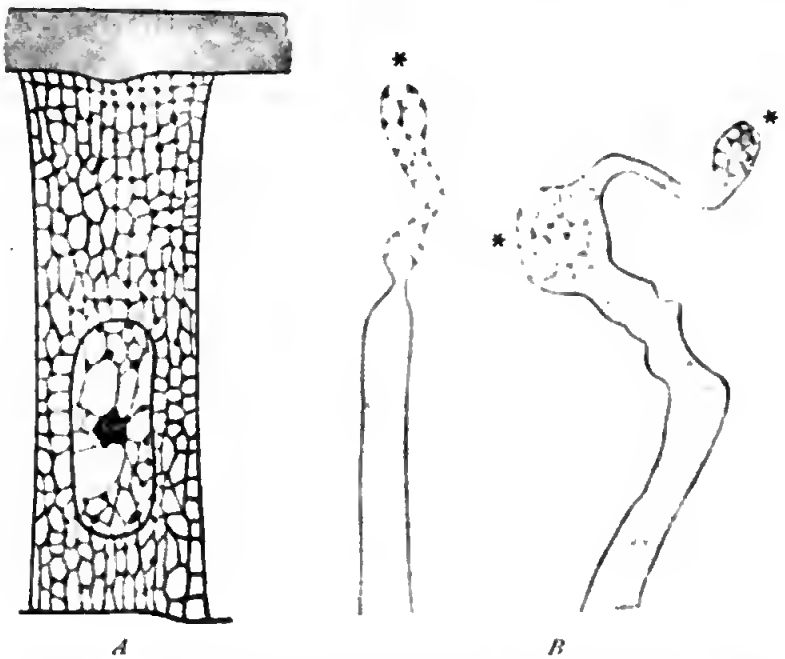


Fig. 48. Wabenstruktur des Protoplasmas. *A* Epithelzelle eines Regenwurms. *B* Pseudopodium einer Rhizopodenzelle (Miliola). Die Wabenstruktur scheint hier erst aufzutreten im Anschluß an eine Reizung. Die mit * bezeichneten Stellen befinden sich in erregtem Zustande. Nach BÜTSCHLI.

prinzipielle Bedingung für den Vorgang der Erregungsleitung zu betrachten, denn lassen wir dieses Moment für die Theorie der Nervenleitung vollständig fallen, so gewinnen wir allein mit Hilfe der heute bekannten Tatsachen der physikalischen Chemie die Grundlagen für eine Theorie der Erregungsleitung, die nicht bloß den speziellen Fall der Nervenleitung verständlich zu machen imstande ist, sondern die das Prinzip des Erregungsleitungsvorganges für alle lebendige Substanz enthält, vor allem auch für die überwiegende Masse derjenigen Formen, die überhaupt keine Ähnlichkeit in ihrer morphologischen Struktur mit derjenigen eines Kernleiters besitzt.

Wir wissen auf Grund der physikalisch-chemischen Untersuchungen über die Eigenschaften semipermeabler Membranen, daß solche Mem-

branen auf die Diffusion gelöster Stoffe einen elektiven Einfluß ausüben, so daß die Diffusion zwischen zwei verschiedenen Lösungen, die durch eine semipermeable Grenzschicht getrennt sind, nicht lediglich den bekannten Diffusionsgesetzen folgt, sondern in der Weise abgeändert wird, daß bestimmte Stoffe entgegen ihrer Diffusionsgeschwindigkeit durch die Grenzschicht hindurchtreten oder von ihr zurückgehalten werden. Das gilt auch für die beiden Ionenarten, in welche gelöste Stoffe dissoziert sind. Übt nun die Grenzschicht eine Elektion derart aus, daß sie z. B. die positiven Kationen hindurchläßt, während sie die negativen Anionen zurückhält, so wird ein Potentialgefälle entstehen müssen zwischen beiden Lösungen. Auf diese Weise ist überall, wo zwei verschiedene Lösungen durch eine semipermeable Grenzschicht von einander getrennt sind, Gelegenheit zur Entstehung galvanischer Ströme gegeben. Wie wir wissen, hat nun das lebendige Protoplasma auf Grund seiner kolloidalen Bestandteile an seinen Oberflächen die Eigenschaften semipermeabler Membranen. Zwischen Zelle und Medium ist also immer die Gelegenheit zur Entstehung von elektrischen Potentialdifferenzen vorhanden.

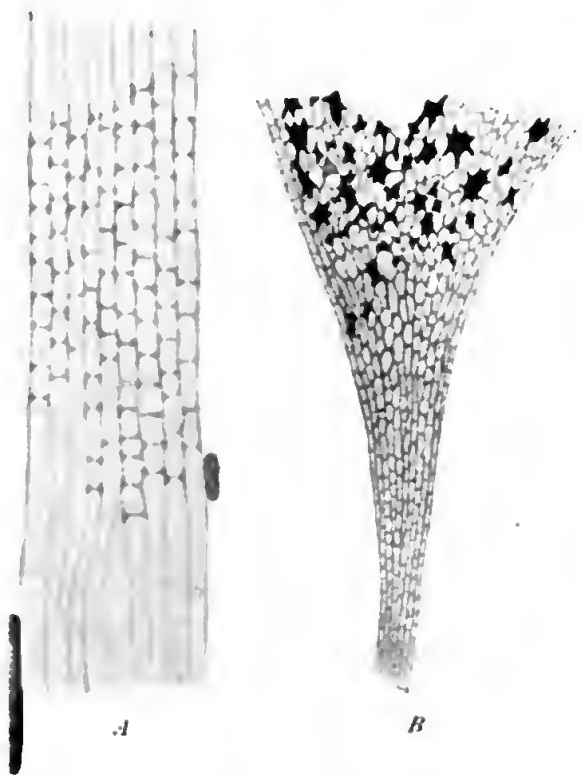


Fig. 49. Wabenstruktur des Protoplasmas. *A* Achsenzylinder eines Nerven vom Frosch. Nach Bütschli. *B* Ganglienzellstück mit Achsenzylinderursprung einer Vorderhornzelle aus dem Rückenmark des Rindes. Nach Held.

Aber noch mehr. Wir wissen auch, daß das Protoplasma selbst ein Gemisch von kolloidalen Stoffen und wirklichen Lösungen vorstellt. In sehr weiter Verbreitung, wenn nicht bei aller lebendigen Substanz ist in Form der Bütschlischen Wabenstruktur eine morphologische Differenzierung in zwei verschiedene Phasen bereits mikroskopisch am Protoplasma wahrnehmbar (Fig. 48 u. 49). Stellen wir uns nun vor, daß bei dem Zerfall komplexer Moleküle, den wir uns in dem Material der Wabenwände stattfindend denken müssen, Stoffe entstehen, die einer elektrolytischen Dissoziation unterliegen, so werden die dabei frei gewordenen Anionen und Kationen vom Orte ihrer Trennung in die Umgebung diffundieren. Ihre Diffusion wird aber durch die Grenzfläche von

Wabenwandsubstanz und Wabeninhaltslösung eine elektive Beschränkung erfahren, indem etwa die positiven Ionen hindurchgelassen werden, die negativen nicht. Infolgedessen erfährt die Wabenwandsubstanz eine elektrische Ladung, die zur Entstehung eines auf mikroskopische Strecken beschränkten Stromes führt, der seinerseits als Reiz wieder den Anstoß zum Zerfall neuer Moleküle und damit zur Entstehung neuer Potentialdifferenzen geben kann usf., so daß sich der Zerfall durch die zusammenhängenden Massen der Wandsubstanz weiter und weiter ausbreitet.

Diese durchaus auf Erfahrungstatsachen gegründete Theorie würde also als diejenigen Energieformen, welche bei der Ausbreitung des Molekülzerfalls von Querschnitt zu Querschnitt die Vermittlerrolle spielen, die osmotische und die elektrische Energie in Anspruch nehmen und würde anwendbar sein auf alle lebendigen Systeme, weil sie sich stützt auf die allgemeinen physikalisch-chemischen und morphologischen Eigenschaften der lebendigen Substanz. Es wäre verfrüht, diese Auffassung in allzu spezielle Einzelheiten hinein auszubauen, und vor allem auch die spezifischen Verschiedenheiten im Vorgang der Erregungsleitung bei verschiedenen Formen der lebendigen Substanz aus speziellen Eigenheiten der morphologischen oder physikalisch-chemischen Verhältnisse ableiten zu wollen. Unsere Kenntnisse von den Eigenschaften der lebendigen Substanz sind dazu noch zu lückenhaft. Immerhin ergeben sich auch jetzt schon aus dieser Auffassung mancherlei Gesichtspunkte für die weitere Analyse einer Reihe von Lebensäußerungen, wie z. B. für die Tatsachen der Elektrizitätsproduktion, der Galvanotaxis, der Chemotaxis und anderes mehr. Indessen das geht über den Rahmen der hier gesteckten Aufgabe hinaus. Hier handelt es sich nur um das allgemeine Prinzip, daß der Erregungsleitung in der lebendigen Substanz zugrunde liegt.

VII. Refraktärstadium und Ermüdung.

Inhalt: A. Das Refraktärstadium, p. 149. — 1. Entdeckungsgeschichte des Refraktärstadiums, p. 150. — 2. Die Vorgänge während des Refraktärstadiums. Absolutes und relatives Refraktärstadium, p. 155. — Der zeitliche Ablauf des Refraktärstadiums. p. 157. — 4. Das Refraktärstadium als allgemeine Erscheinung, p. 160. — 5. Die Abhängigkeit der Dauer des Refraktärstadiums von der Temperatur, p. 161. — 6. Die Abhängigkeit der Dauer des Refraktärstadiums vom Sauerstoff, p. 162. — 7. Die Vorgänge bei Sauerstoffmangel, p. 167. — B. Die Beziehungen der Ermüdung zum Refraktärstadium, p. 170. — 1. Die allgemeinen Ermüdungssymptome, p. 171. — 2. Die Vorgänge bei der Ermüdung, p. 175. — 3. Die Ermüdung des markhaltigen Nerven, p. 176. — 4. Zusammenfassung, p. 181.

A. Das Refraktärstadium.

Jedes lebendige System bat seine besondere Art und Weise auf Reize zu reagieren. Der Muskel reagiert mit einer Zuckung, die Speichelzelle mit Speichelsekretion, die Leuchtzelle mit Lichtproduktion. Das ist die „spezifische Energie" im Sinne Johannes Müllers. Aber jedes lebendige System ist auch charakterisiert durch seinen ihm eigentümlichen Erregbarkeitsgrad, der sich ausdrücken läßt durch den Schwellenwert des Reizes, bei dem eben seine spezifische Reaktion bemerkbar wird. Diesen Erregbarkeitsgrad, der das betreffende System kennzeichnet, können wir als seine „spezifische Erregbarkeit" bezeichnen.

Vom Standpunkt der konditionistischen Betrachtungsweise aus ist es ohne weiteres klar, daß die spezifische Energie wie die spezifische Erregbarkeit eindeutig bestimmt sein muß durch die spezifischen Bedingungen, welche in dem betreffenden System bestehen. Daraus ergibt sich, daß jede Änderung in den Bedingungen des Systems, d. h. jede Änderung seines Zustandes auch eine entsprechende Änderung seiner spezifischen Energie und seiner spezifischen Erregbarkeit im Gefolge haben muß. Es ist daher selbstverständlich, daß auch diejenige Zustandsänderung, die ein lebendiges System beim Vorgang der Erregung selbst erfährt, wieder eine Veränderung seiner spezifischen Erregbarkeit bedingt und es ist ebenso leicht verständlich, daß in dem gleichen Maße, wie sich nach Ablauf einer Erregung durch Selbststeuerung des Stoffwechsels der ursprüngliche Zustand des Systems wieder herstellt, auch die spezifische Erregbarkeit des Systems zurückkehren muß. Die spezifische Erregbarkeit ist also eine Eigenschaft der lebendigen Substanz,

die ebenso wie das Stoffwechselgleichgewicht durch den Selbststeuerungsprozeß eine Restitution erfährt, wenn sie durch irgendeinen Reiz eine Störung erlitten hat. Ich brauche wohl nicht immer wieder hinzuzufügen, daß das nur Gültigkeit hat innerhalb physiologischer Breiten der Störung und für eine begrenzte Zeit, während der wir die Entwicklungsveränderungen des Systems vernachlässigen können.

Diese Änderungen der spezifischen Erregbarkeit im Anschluß an eine Erregung und ihr Ausgleich durch Selbststeuerung des Stoffwechsels sind es, die uns nunmehr etwas eingehender beschäftigen sollen.

1. Entdeckungsgeschichte des Refraktärstadiums.

Daß die spezifische Erregbarkeit eines lebendigen Systems nach der Einwirkung eines langdauernden und besonders nach der Einwirkung häufiger, in kurzen Zwischenräumen wiederkehrender erregender Reize eine Herabsetzung erfährt, ist seit langer Zeit aus den Tatsachen der Ermüdung bekannt. Daß indessen auch eine einzelne momentane Erregung eine solche Herabsetzung der spezifischen Erregbarkeit im Gefolge hat, ist erst in den letzten Jahrzehnten an einzelnen wenigen Objekten beobachtet worden. Daß es sich hier aber um eine allgemeine physiologische Tatsache handelt, die eine fundamentale Bedeutung für das ganze Gebiet der Reizwirkungen in der lebendigen Substanz hat, ist auch heute durchaus noch nicht allgemein erkannt worden.

Im Jahre 1876 fand Marey[1]) die Tatsache, daß die Erregbarkeit des Herzens für künstliche Reize während jeder Systole stark herabgesetzt ist und sich während der folgenden Diastole wieder herstellt (Fig. 50). Diese Tatsache ergab sich eigentlich schon aus der von Bowditch[2]) und Kronecker[3]) gemachten Beobachtung, daß bei Reizung des isolierten Froschherzens mit einzelnen Induktionsschlägen immer nur dann eine künstliche Systole mit Sicherheit hervorgerufen werden kann, wenn die Reize in bestimmten Abständen aufeinanderfolgen, die um so länger sein müssen, je schwächer die Reize sind. Marey nannte diese Periode der herabgesetzten Erregbarkeit „Phase refractaire" des Herzens. Das „Refraktärstadium" des Herzens ist Gegenstand einer großen Zahl von eingehenden Untersuchungen gewesen, an denen namentlich Engelmann und seine Schüler in umfangreichem Maße beteiligt sind. So ist vor allem auch von Engelmann[4]) der zeitliche Ablauf des Refraktärstadiums genauer ermittelt worden. Er fand nämlich, daß die Erregbarkeit bereits im Stadium der latenten Reizung unmittelbar vor

---

1) Marey, Des excitations artificielles du coeur. Travaux du lab. de M. Marey, 1875, Tome II. — Des mouvements que produit le coeur lorsque il est soumis à des excitations artificielles. Comptes rendus de l'academie des seiences, 1876, Tome LXXXII.

2) Bowditch, Über die Eigentümlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen. Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig. Leipzig 1872.

3) Kronecker, Das charakteristische Merkmal der Herzmuskelbewegung. Beiträge zur Anatomie und Physiologie als Festgabe Carl Ludwig zum 15. Oktober 1874 gewidmet von seinen Schülern. Leipzig 1874.

4) Th. W. Engelmann, Beobachtungen und Versuche am suspendierten Herzen. III: Refraktäre Phase und kompensatorische Ruhe in ihrer Bedeutung für den Herzrhythmus. Pflügers Arch 1895, Bd. 59.

einer jeden Systole schwindet, kurz vor Beginn der Diastole wiederzukehren beginnt und erst nach Ablauf der Diastole ihre ursprüngliche Höhe wieder erreicht. Aber man hat doch lange Zeit dieses Refraktärstadium als eine spezielle Eigentümlichkeit des Herzens aufgefaßt.

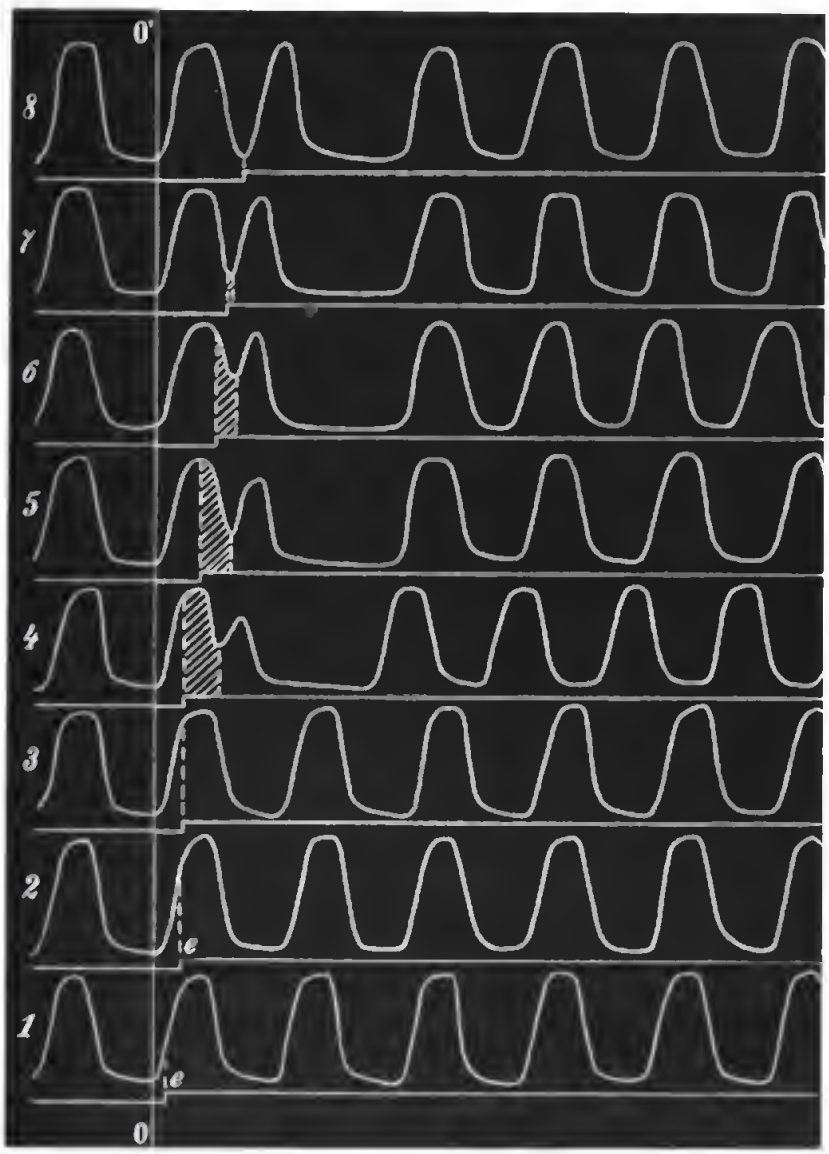


Fig. 50. Refraktärstadium am Herzen. Es sind acht Serien von Herzschlägen reproduziert. Der experimentell angewandte Reiz erfolgt in dem Zeitpunkt *e*, der in jeder Serie ein wenig später liegt. In den Serien *1—3* ist der Reiz absolut unwirksam. In den folgenden Serien wird der Reiz wirksam und ruft eine Extrasystole mit darauffolgender kompensatorischer Pause hervor. Die Latenzzeit, die vergeht vom Moment des Reizes bis zum Beginn der Extrasystole ist durch die schraffierte Zone angedeutet. Sie wird um so kürzer, je später nach Beginn der normalen Systole der Reiz einsetzt. Die Kurvenserien sind in der Reihenfolge der Nummern von unten nach oben zu lesen. Nach MAREY.

Erst 20 Jahre nach Mareys Untersuchungen entdeckten Broca und Richet[1]) an den motorischen Zentren der Großhirnrinde des Hundes ein analoges Refraktärstadium. Sie machten diese Beobachtung zuerst an einem Hunde mit Chorea, bei dem die Choreazuckungen in rhythmischen Intervallen von 1 Sekunde aufeinanderfolgten. Dabei fanden sie, daß nach jedem Impuls eine elektrische Reizung der Rinde für etwa 0,5 Sekunden erfolglos bleibt. Während der nächsten 0,25 Sekunden hatte die Reizung nur eine schwache und erst in den letzten 0,25 Sekunden vor dem nächsten Anfall wieder eine starke Wirkung. Sie haben dann auch an normalen Hunden ein Refraktärstadium nach jeder künstlichen Reizung gefunden, das 0,1 Sekunden betrug, so daß die Zahl der durch rhythmische elektrische Reizung zu erzielenden Zuckungen nur 10 in der Sekunde betrug.

Fig. 51. Refraktärstadium des erstickenden Rückenmarkes beim Strychninfrosch. Reflexzuckungen des Gastrocnemius bei rhythmischer Reizung der Haut. Die untere Linie gibt die Reize an. Die Wirkung des einzelnen Reizes wird immer geringer, wenn die Reize in Abständen folgen, die etwas kürzer sind, als die gesamte Dauer des Refraktärstadiums. Schließlich werden die Reize ganz unwirksam und das Rückenmark bleibt bei fortdauernder rhythmischer Reizung dauernd refraktär.

In der Folgezeit sind dann mehrfache Beobachtungen gemacht worden über das Refraktärstadium am zentralen Nervensystem. So haben Zwaardemaker und Lans[2]) ein Refraktärstadium beim Lidreflex des Menschen gefunden, das bei Reizung der optischen Bahn etwa 0,5—1 Sekunde beträgt, das bei Reizung der Trigeminusbahn durch Anblasen der Cornea dagegen etwas kürzer ist und noch nicht 0,25 Sekunden andauert.

Auch für den Schluckreflex der Katze konnte Zwaardemaker[3]) ein analoges Refraktärstadium nachweisen.

Ferner habe ich[4]) für die Rückenmarksreflexe am Strychninfrosch ein Refraktärstadium gefunden und näher analysiert (Fig. 51).

1) Broca et Richet. Période refractaire dans les centres nerveux. Comptes rendus de l'academie des sciences, 1897. — Ferner Richet, La vibration nerveuse. Revue scientifique, Déc. 1899.

2) Zwaardemaker und Lans, Über ein Stadium relativer Unerregbarkeit als Ursache des intermittierenden Charakters des Lidschlagreflexes. Centralblatt für Physiologie, 1899, Bd. XIII.

3) Zwaardemaker, Sur une phase réfractaire du reflex de déglutition. Arch. internat. de Physiologie 1904, Vol. I.

4) Max Verworn, Zur Kenntnis der physiologischen Wirkungen des Strychnins. Arch. f. Anat. u. Physiol., physiologische Abteil., 1900. — Ermüdung, Erschöpfung und Erholung der nervösen Zentra des Rückenmarks. Ein Beitrag zur Kenntnis der Lebensvorgänge in den Neuronen. Arch. f. Anat. u. Physiol., physiologische Abteil., Supplementband, 1900. — Die Biogenhypothese. Jena 1903. — Die Vorgänge in den Elementen des Nervensystems. Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1907, Bd. VI.

Dodge[1]) fand und untersuchte ein Refraktärstadium beim Kniephänomen des Menschen.

Am Froschnerven haben Gotch und Burch[2]) mit zwei schnell aufeinanderfolgenden Kondensatorschlägen ein Refraktärstadium konstatieren können, das sich durch seine außerordentliche Kürze auszeichnet. Sie fanden je nach der Temperatur eine Phase der Unerregbarkeit von 0,001—0,008 Sekunden nach jedem Reiz.

Auch für den quergestreiften Skelettmuskel muß aus den Untersuchungen von Miß Buchanan[3]) auf das Vorhandensein eines Refraktärstadiums geschlossen werden. Miß Buchanan reizte den Muskel teils durch den Nerven, teils direkt nach Ausschaltung des Nerven mit sehr frequenten elektrischen Reizen (etwa 1000 in der Sekunde) und fand dabei mittels des Kapillarelektrometers eine rhythmische Reaktion des Muskels von etwa 50—100 Erregungsstößen in der Sekunde. Ebenso ergab sich der bei Öffnung eines aufsteigenden Stromes entstehende Ritterschе Öffnungstetanus als eine rhythmische Reaktion analoger Art.

In mehr direkter Weise hat Keith Lucas[4]) das Refraktärstadium für den M. sar-

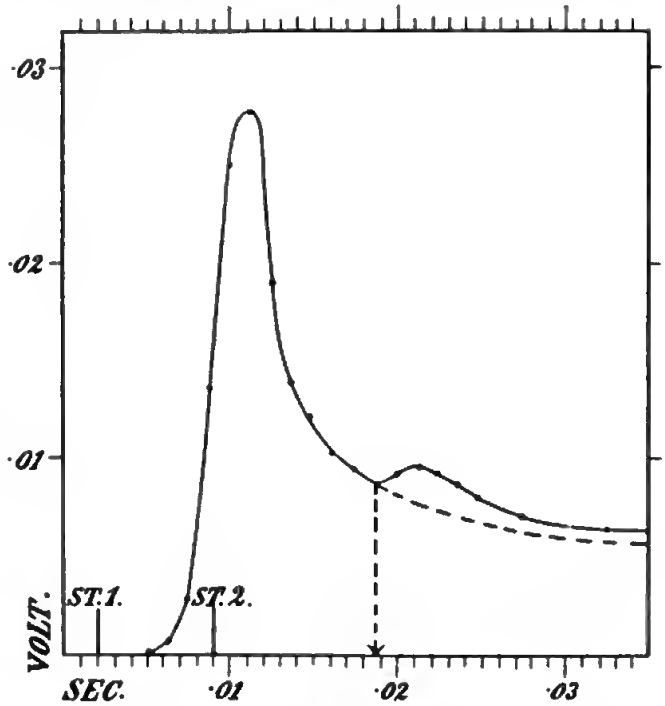


Fig. 49 *A*.

Fig. 52. Refraktärstadium beim Muskel. Die Kurven *A*—*D* geben den Aktionsstrom des Muskels bei zwei aufeinanderfolgenden Reizen an. Die Ordinaten stellen die Spannung in Volt, die Abszisse die Zeit in Tausendstel Sekunden vor. Der Moment des ersten Reizes ist mit *ST. 1*, der zweite mit *ST. 2* bezeichnet. Je weiter der zweite Reiz vom ersteren entfernt folgt, um so wirksamer wird er. Nach Keith Lucas.

1) Raymond Dodge, A systematic exploration of a normal knee jerk, its technique, the form of the muscle contraction, its amplitude, its latent time and its theory. In Zeitschr. f. allgem. Physiologie, 1911, Bd. XII.

2) Gotch and Burch, The electrical response of Nerve to two stimuli. Journ. of Physiology 1899, Vol. XXIV.

3) Florence Buchanan, The electrical response of muscle in different kinds of persistent contraction. Journ. of Physiology 1901—1902, Vol. XXVII.

4) Keith Lucas, On the refractory period of muscle and nerve. Journ. of Physiology 1909—1910, Vol. XXXIX.

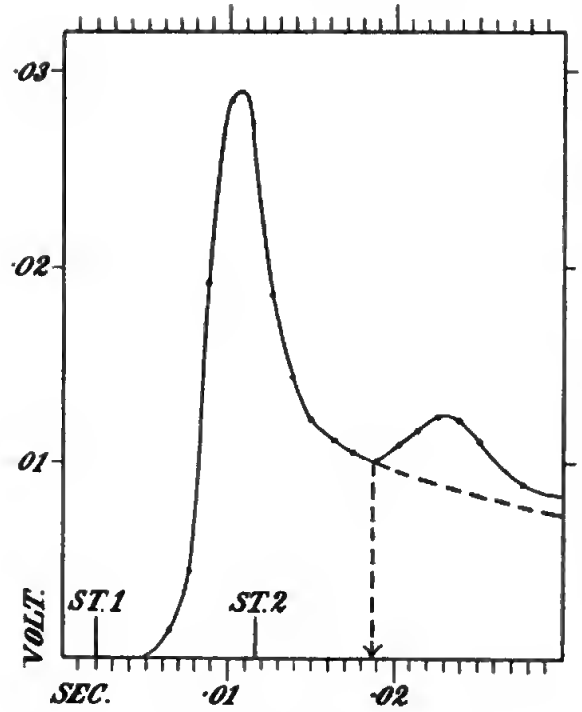


Fig. 52 *B*.

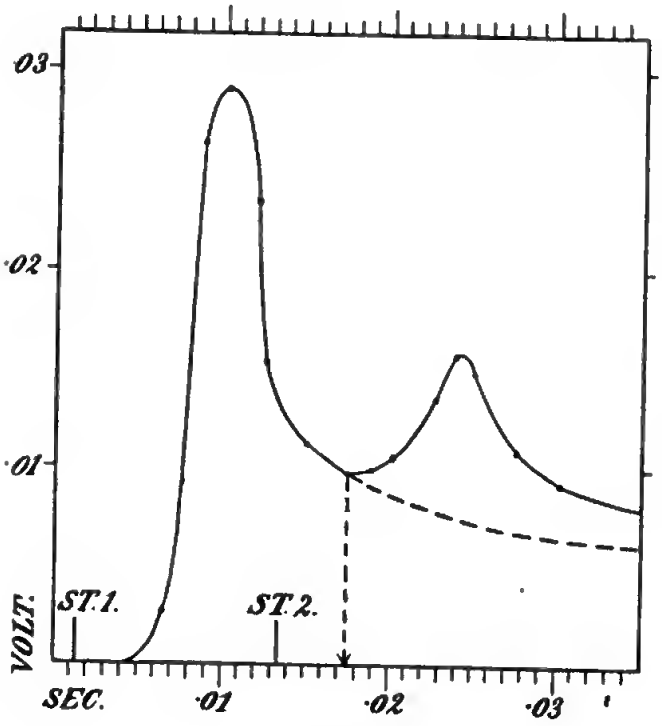


Fig. 52 *C*.

torius des Frosches bestimmt, indem er zwei Induktionsschläge in verschieden schnellen Zwischenräumen hintereinander auf den Muskel einwirken ließ und mittels des Kapillarelektrometers die Aktionsströme registrierte. Er fand dabei, daß etwa 0,005 Sekunden nach dem ersten Reiz der zweite unwirksam ist. Folgt der zweite Reiz etwas später, so ruft er eine Zuckung hervor, die um so schwächer ist und ein um so längeres Latenzstadium hat, je näher der zweite Reiz zeitlich dem ersten kommt (Fig. 52).

Auch für die Myoide einzelliger Organismen ergibt sich aus den Beobachtungen von Massart[1]) und Jennings[2]) das Auftreten eines Refraktärstadiums bei einer Folge von mechanischen Reizen. Massart deutet dieses Versagen der Reaktion bei Reizen, die in gewissen Intervallen aufeinanderfolgen, als eine Ermüdung,

1) Massart, Annales de l'Institut Pasteur 1901.

2) Jennings, Studies on reactions to stimuli in unicellular organisms. IX. American Journ. of Physiology 1903, Vol. VIII.

eine Deutung, die JENNINGS, der an Stentor und Vorticellinen Untersuchungen darüber angestellt hat, bestreitet. JENNINGS faßt vielmehr das Verhalten der Infusorien als eine „Gewöhnung" an den Reiz auf, womit natürlich die Natur des Vorganges nicht erklärt ist. Als „Refraktärstadium" ist die Tatsache erst von PÜTTER angesprochen worden, der im Jahre 1900 an Spirostomum ambiguum experimentierte und hier ebenfalls ein Refraktärstadium für rhythmische mechanische Reize fand. Da PÜTTER seine Beobachtungen anderweitig nicht publiziert hat, so möchte ich sie hier wenigstens erwähnen.

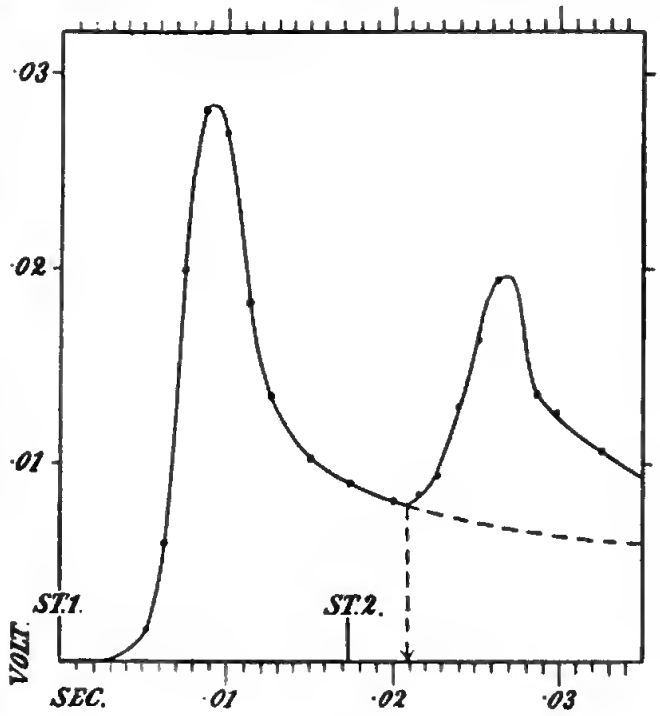


Fig. 52 *D*.

So ist die Existenz eines Refraktärstadiums nach einer Erregung heute schon an einer ganzen Reihe sehr verschiedenartiger Substanzen nachgewiesen worden.

2. Die Vorgänge während des Refraktärstadiums. Absolutes und relatives Refraktärstadium.

Es entsteht aber nunmehr die Aufgabe, die Erregbarkeitsveränderung, welche sich während des Refraktärstadiums bemerkbar macht, bis zur Restitution der spezifischen Erregbarkeit des betreffenden Systems durch die Analyse ihrer speziellen Bedingungen mechanisch verständlich zu machen.

Da ist zunächst die Tatsache zu berücksichtigen, daß, wie aus den Erfahrungen am Herzen deutlich hervorgeht, der Beginn des Refraktärstadiums einsetzt mit dem Beginn der systolischen Erregung. In diesem Moment ist am Herzen die Erregbarkeit erloschen und bleibt es, bis die Erregung ihren Höhepunkt erreicht, d. h. bis kurz vor Beginn der Diastole. Von hier an beginnt die Restitution der Erregbarkeit, die erst nach Ablauf der Diastole wieder vollständig wird. Das heißt nach dem, was wir über das Wesen des Erregungsvorganges kennen gelernt haben, mit anderen Worten: Durch den Zerfall, den der Reiz hervorruft, ist die Erregbarkeit am stärksten herabgesetzt, und durch die Selbststeuerung des Stoffwechsels, die der Zerfall unmittelbar im Gefolge hat, stellt sie sich wieder

her. Auf Grund der im vorstehenden bereits gewonnenen Anschauungen wird dieses Verhalten mechanisch vollkommen verständlich. Ich habe bei den Erörterungen über die Beziehungen zwischen Erregbarkeit und Erregungsausbreitung als allgemeines Maß für den Erregbarkeitsgrad unter Berücksichtigung der einzelnen dabei in Betracht kommenden Komponenten die Energiemenge bezeichnet, welche während der Zeiteinheit in der Raumeinheit eines lebendigen Systems produziert wird. Diese Energiemenge ist bei einem gegebenen System bestimmt durch die Menge des Materials, das auf einen Reiz von gegebener Intensität zerfällt. Es ist daher klar, daß während der Zeit, während welcher in einem lebendigen System durch einen Reiz ein gesteigerter Zerfall herbeigeführt wird, die Erregbarkeit für einen zweiten Reiz herabgesetzt sein muß, weil der zweite Reiz während dieser Zeit weniger zum Zerfall nötiges Material, dafür aber mehr Zerfallsprodukte in der Raumeinheit des Systems antrifft.

Handelt es sich um ein isobolisches System, für welches das „Alles oder Nichts-Gesetz" gilt, wie für das Herz, so ist die Erregbarkeit in dem Moment unmittelbar, nachdem die Erregung eingesetzt hat, für einen zweiten Reiz irgendwelcher Stärke vollständig erloschen, weil bei der Erregung alles zerfällt, was momentan zerfallsfähig ist. Handelt es sich dagegen um ein heterobolisches System, für welches das „Alles oder Nichts-Gesetz" keine Gültigkeit hat, so hängt es von der Reizintensität ab, wie stark die Erregbarkeit herabgesetzt ist. Nur maximale oder übermaximale Reize können eine Erregung hervorrufen, in deren Beginn die Erregbarkeit vollkommen erloschen ist. Alle submaximalen Reize machen submaximale Erregungen, in deren Beginn je nach ihrer Intensität die Erregbarkeit nur mehr oder weniger herabgesetzt, aber nie ganz erloschen ist, und es hängt dann lediglich von der Stärke des zweiten Reizes ab, wie groß sein Reizerfolg ist. Schon Zwaardemaker[1]) ist bei Untersuchung des Lidschlagreflexes darauf aufmerksam geworden, daß für die Größe des Erfolges, für den Eintritt oder das Ausbleiben des Reflexes, die Intensität des zweiten Reizes eine Rolle spielt, indem er bisweilen beobachtete, daß für schwache Reize eine relative Unerregbarkeit besteht, während starke Reize einen deutlichen Reizerfolg haben.

Aber noch mehr. Bei isobolischen wie bei heterobolischen Systemen erfolgt im unmittelbaren Anschluß an jede Erregung, die ein Reiz irgendwelcher Intensität hervorgerufen hat, die Selbststeuerung des Stoffwechsels.

In dem Maße aber, in dem durch die Selbststeuerung des Stoffwechsels die Restitution der lebendigen Substanz erfolgt, steigt, wie ich durch Untersuchungen am Strychninfrosch nachweisen konnte[2]), die Erregbarkeit wieder allmählich zu ihrem ursprünglichen Niveau an, weil der Reiz, je mehr zerfallsfähiges Material restituiert und je mehr Zerfallsprodukte beseitigt sind, um so mehr für den Zerfall nötiges Material in der Raumeinheit vorfindet. Während dieser Zeit der Restitution der Erregbarkeit wird daher zu einem gegebenen Zeitpunkt ein relativ schwacher Reiz,

1) Zwaardemaker und Lans, Über ein Stadium relativer Unerregbarkeit als Ursache des intermittierenden Charakters des Lidschlagreflexes. Centralblatt f. Physiologie 1900, Bd. XIII.

2) Max Verworn, Die Biogenhypothese. Jena 1903.

der das Niveau der momentanen Reizschwelle nicht überschreitet, keine Wirkung haben, während ein relativ starker Reiz, der über die Schwelle hinausgeht, einen Reizerfolg hervorbringt. Das lebendige System ist also in diesem Zustande nur für relativ schwache Reize refraktär, für relativ starke nicht. Um daher diese Fälle, in denen ein lebendiges System nur für relativ schwache Reize refraktär ist, von jenen, in denen ein System für Reize von jeder Intensität refraktär ist, zu trennen, können wir zweckmäßigerweise auch im Ausdruck dem „relativen Refraktärstadium" das „absolute Refraktärstadium" gegenüberstellen.

Das alles sind Dinge, die sich aus den hier entwickelten Vorstellungen vom Ablauf des Erregungsvorganges und seiner Mechanik von selbst ergeben.

3. Der zeitliche Ablauf des Refraktärstadiums.

Ein anderes, spezielleres Moment hinsichtlich des Refraktärstadiums liefern uns die Vorstellungen, die wir über die Natur des Selbststeuerungsvorganges gewonnen haben. Dem Vorgang der Selbststeuerung des Stoffwechsels liegt das gleiche Prinzip zugrunde, das überhaupt die Herstellung aller chemischen Gleichgewichtszustände beherrscht, denn das Stoffwechselgleichgewicht ist nur ein spezieller Fall eines chemischen Gleichgewichtszustandes. Die Entwicklung eines chemischen Gleichgewichtszustandes zwischen reagierenden Stoffen und Reaktionsprodukt hat nun bekanntlich einen ganz charakteristischen zeitlichen Verlauf. Drücken wir die Geschwindigkeit, mit welcher der Gleichgewichtszustand erreicht wird, durch eine Kurve aus, in der die Abszisse die Zeit vorstellt, während die Ordinaten die Zahl der Zusammenstöße der miteinander reagierenden Moleküle bedeuten, so vermindert sich die Reaktionsgeschwindigkeit mit Annäherung an den Gleichgewichtszustand im Sinne einer logarithmischen Kurve, d. h. die Annäherung an den Gleichgewichtszustand, der durch den Ordinatenwert *O* repräsentiert wird, erfolgt anfangs sehr schnell, dann immer langsamer, weil mit Abnahme der Zahl der reagierenden Moleküle und Zunahme der Menge des Reaktionsproduktes die Zusammenstöße der miteinander reagierenden Moleküle und damit die Gelegenheiten zum Eintritt der Reaktion immer seltener werden[1]). Wenn es sich auch bei der Selbststeuerung des Stoffwechselgleichgewichtes keineswegs um einen so einfachen Vorgang handelt, wie etwa bei dem bekannten Paradigma der Äthylesterbildung aus Essigsäure und Äthylalkohol, so haben wir es doch unter allen Umständen auch mit der Herstellung eines chemischen Massengleichgewichtes zu tun. Der zeitliche Verlauf der Selbststeuerung des Stoffwechsels muß daher ebenfalls einer logarithmischen Kurve entsprechen, d. h. die Restitution nach einer Störung des Gleichgewichtes muß anfangs schnell und dann immer langsamer verlaufen, je mehr lebendige Substanz schon wieder durch den Assimilationsprozeß restituiert worden ist. Die spezielle Gestalt dieser logarithmischen Restitutionskurve, die je nach der Geschwindigkeit des Selbststeuerungsvorganges sehr stark variieren muß, hat sich in ihrem ganzen Verlauf aus naheliegenden Gründen bisher nur auf indirektem Wege

1) Vgl. dazu Nernst, Theoretische Chemie vom Standpunkte des Avogadroschen Regel und der Thermodynamik, III. Aufl., S. 401. Stuttgart 1900.

ermitteln lassen. Selbst in solchen Fällen, wo sich der Vorgang der Selbststeuerung sehr langsam vollzieht, liegt die große Schwierigkeit für die Prüfung des Erregbarkeitsgrades, der für eine größere Anzahl durch gleiche Zeitintervalle getrennte Zeitpunkte des Restitutionsverlaufs festgestellt werden müßte, darin, daß bei jeder Prüfung durch den prüfenden Reiz die Erregbarkeit wieder von neuem herabgesetzt wird. Man kann also nur auf dem Umweg einer Prüfung der Erregbarkeit zu verschiedenen Zeitpunkten in zahlreichen Versuchen an dem gleichen Objekt zur Konstruktion der Restitutionskurve gelangen und muß sich mit der Feststellung einer gewissen Zahl von Punkten der Kurve begnügen, aus der dann durch Interpolation die Form der Kurve konstruiert werden kann. In der Tat sind auf diesem Wege Resultate gewonnen, die vollständig genügen, experimentell wenigstens die Richtigkeit der zunächst rein theoretisch erschlossenen Kurvenform zu bestätigen.

Daß die Erregbarkeit nur allmählich wieder zu ihrer maximalen Höhe ansteigt, hat, wie bereits erwähnt, Bowditch[1]) schon in seinen Versuchen über die Einwirkung rhythmischer Induktionsschläge auf die Froschherzspitze gefunden, indem er feststellte, daß die Intervalle zwischen den einzelnen Reizen, wenn die Reize wirksam sein sollen, um so länger sein müssen, je schwächer die Reize sind. Daraus ergibt sich, daß nach einer Entladung die Erregbarkeit für starke Reize schneller wiederkehrt als für schwache, d. h. daß sie nur allmählich ihren Maximalwert wieder erreicht. Der genauere zeitliche Verlauf der Wiederkehr der Erregbarkeit beim Herzen nach einer Systole läßt sich aus den schönen Untersuchungen von Samojloff[2]) entnehmen. Samojloff hat in einer sehr sorgfältigen Reihe von Versuchen durch Beritoff die Latenzdauer nach Einwirkung eines Reizes bis zum Eintritt einer Extrasystole mit dem Aktionsstrom als Indikator bestimmen lassen. Die Latenzzeit ist bekanntlich, wie bereits Marey in seinen klassischen Untersuchungen über das Refraktärstadium des Herzens gefunden hat, um so länger, je näher der zweite Reiz an den ersten, der die vorhergehende Systole ausgelöst hat, heranrückt. Wählt man als Doppelreize zur Erzeugung der Extrasystolen starke elektrische Reize, so kann man durch allmähliche Vergrößerung des zeitlichen Abstandes der zweiten Reizung von der ersten eine Serie von Latenzzeiten gewinnen, welche deutlich den zeitlichen Verlauf der Restitution nach einer Impulsentladung zum Ausdruck bringen, denn die Latenzzeiten werden um so kürzer, je weiter die Restitution der Erregbarkeit vorschreitet. In der beistehenden Kurve hat Samojloff die Werte für die Dauer des Latenzstadiums als Ordination auf die Zeit als Abszisse eingetragen. Es ergibt sich daraus eine Kurve von logarithmischem Charakter (Fig. 53). Die Erregbarkeit, als deren Indikator hier die Dauer der Latenzzeit benutzt wird, stellt sich nach dem Beginn einer Entladung erst schnell, dann immer langsamer wieder her.

In analoger Weise haben bereits vorher die Untersuchungen von Ishikawa[3]) für die Rückenmarkszentra des Frosches das Material zur

1) Bowditch, l. c.

2) Somojloff, Über die Leitung der elektrischen Reaktion des Froschherzmuskels bei Doppelreizen. Nach Versuchen von Herrn J. S. Beritoff, Pflügers Arch., 1912, Bd. 147.

3) Hidetsurumaru Ishikawa, Über die scheinbare Bahnung. Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1910, Bd. XI.

Konstruktion einer Restitutionskurve geliefert. Ishikawa benutzte als Indikator für den Verlauf der Restitution ebenfalls nicht direkt die Reizschwelle, sondern die Dauer der Reflexzeit. Die Reflexzeit ist nach einer länger dauernden Ermüdung des Rückenmarks sehr stark verlängert und nimmt erst in dem Maße, wie die Restitution erfolgt, ihren normalen Wert wieder an. Indem Ishikawa nun in einer großen Zahl mühsamer Versuche am ermüdeten Rückenmark die Dauer der Reflexzeit als Indikator benutzte und die Rückkehr der stark verlängerten Reflexzeit zu ihrer normalen Dauer in Abständen von 30 Sekunden für die Zeit nach der Ermüdung bis zur vollständigen Erholung ermittelte, gewann er Zahlen, aus denen sich ergibt, daß die Restitution tatsächlich anfangs schnell und dann immer langsamer erfolgt.

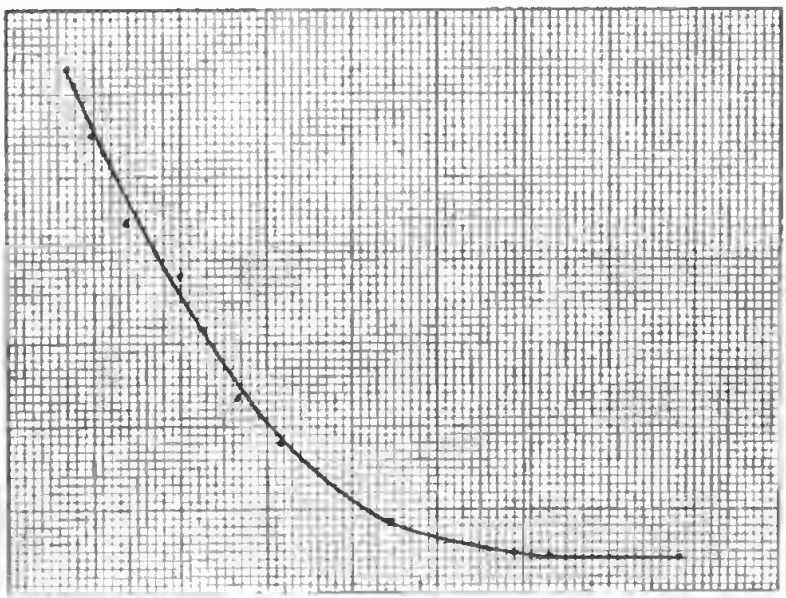


Fig. 53. Verlauf des Refraktärstadiums nach einer Systole am Herzen. Als Indikator für den Zustand des Herzens während der verschiedenen Zeitpunkte nach einer Systole dient die Dauer des Latenzstadiums einer Extrasystole, die ein Extrareiz auslöst. Diese Werte sind als Ordinaten auf die Zeit als Abszisse aufgetragen. Nach Samojloff.

Am Nervmuskelpräparat des Frosches hat kürzlich Adrian[1]) Versuche angestellt, aus denen sich ebenfalls der Verlauf der Restitution mit großer Genauigkeit entnehmen läßt. Adrian benutzte als Indikator die Summation von zwei durch schnell aufeinanderfolgende Reize ausgelösten Muskelzuckungen, indem er für verschiedene Zeitabstände des zweiten Reizes vom ersten die Intensitäten ermittelte, die eben ausreichten, eine summierte Muskelzuckung zu liefern. Dabei zeigte sich, daß unmittelbar nach dem ersten Reiz für eine Zeit von etwa 0,0015 Sekunden der zweite Reiz überhaupt unwirksam ist. Das Präparat ist absolut refraktär

1) E. D. Adrian, Wedensky inhibition in relation to the „all-or-none" principle in nerve. Journ. of Physiology 1913, Vol. XLVI.

für jede Reizstärke. Darauf kehrt die Erregbarkeit erst schnell, dann langsamer in der Form der beistehenden Kurve (Fig. 54) wieder zu ihrer normalen Höhe zurück.

Zweifellos werden sich demnächst noch bei manchen anderen Formen der lebendigen Substanz die Einzelheiten des zeitlichen Ablaufs der Selbststeuerung ermitteln lassen. Das vorliegende Tatsachenmaterial berechtigt uns aber schon heute durchaus, die Form der Restitutionskurve als eine logarithmische Kurve zu bezeichnen. Es tritt also auf alle Fälle bei jeder Selbststeuerung des Stoffwechsels nach einer Erregung ein der logarithmischen Form der Restitutionskurve entsprechendes Refraktärstadium auf, in dessen Verlauf stärkere Reize bereits wieder wirksam

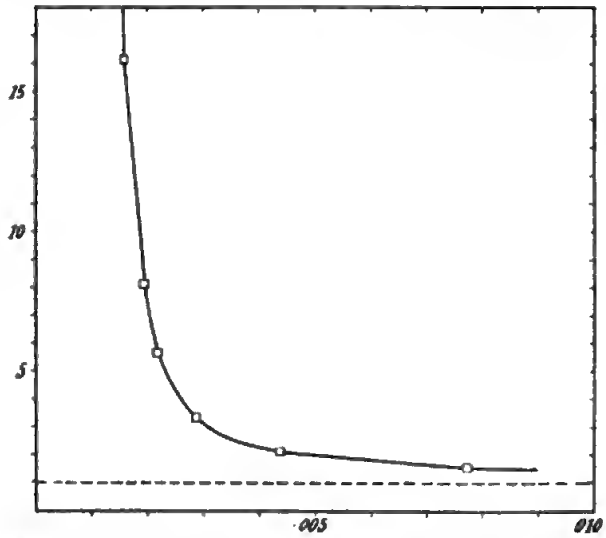


Fig. 54. Kurve der Schwellenwerte für die Erzielung einer summierten Zuckung in verschiedenen zeitlichen Abständen nach Einwirkung eines Einzelreizes auf ein Herzmuskelpräparat. Die Abszisse gibt die Zeit nach der Einwirkung des ersten Reizes in Tausendstel Sekunden an, die Ordinatenwerte bedeuten die Intensität des zweiten Reizes (Prüfungsreizes). Nach ADRIAN.

werden, wenn relativ schwächere noch keine Wirkung haben. Das ist eine Tatsache, die, wie sich weiterhin zeigen wird, für das Verständnis der verschiedenartigen Interferenzwirkungen von Reizen eine grundlegende Bedeutung hat.

4. Das Refraktärstadium als allgemeine Erscheinung.

Aus den hier gewonnenen Erfahrungen über die Natur und Genese des Refraktärstadiums ergibt sich mit zwingender Notwendigkeit der Schluß, daß für alle lebendige Substanz in unmittelbarem Gefolge einer Erregung eine Zeitphase vorhanden sein muß, in der ihre Erregbarkeit herabgesetzt ist, d. h. daß sich unter geeigneten Bedingungen bei jedem lebendigen System ein Refraktärstadium nachweisen lassen muß. Jedes lebendige System, das Erregbarkeit besitzt, hat auch während und nach jeder Erregung eine Phase herabgesetzter Erregbarkeit, denn jede Erregung vermindert momentan die Menge des zum Zerfall notwendigen Materials und erhöht die Menge der Zerfallsprodukte in der Raumeinheit, und da die Restitution des ursprünglichen Massengleichgewichtes Zeit braucht, so kann ein Reiz, der in die Phase vor der völligen Restitution desselben fällt, nicht die gleiche Menge von Molekülen zum Zerfall bringen, wie nach der völligen Restitution, d. h. der Reizerfolg ist geringer, die Erregbarkeit ist herabgesetzt.

Das Refraktärstadium während und nach einer Erregung ist ebenso eine allgemeine Eigenschaft der lebendigen Substanz, wie ihre Erregbarkeit und wie die Selbststeuerung ihres Stoffwechsels.

Diese Konsequenz ist so selbstverständlich, daß es kaum nötig wäre, sie so zu betonen, wie es hier geschehen ist, wenn nicht bis in unsere Tage sich vielfach die Ansicht herüber gerettet hätte, daß das Refraktärstadium eine spezielle Eigentümlichkeit einzelner Formen der lebendigen Substanz sei. Eine solche Auffassung erklärt sich einerseits daraus, daß unsere Erfahrungen über das Refraktärstadium noch ziemlich jungen Datums sind und daß nur wenige Physiologen gewöhnt sind, die speziellen Beobachtungen an unsere allgemein physiologischen Erfahrungen anzuknüpfen, andererseits aber auch daraus, daß einzelne Physiologen an gewissen Formen der lebendigen Substanz sich vergeblich bemüht haben, ein Refraktärstadium zu finden. So ist es z. B. Langendorff und Winterstein[1]) nicht geglückt, am Rückenmark des Frosches ein Refraktärstadium nachzuweisen. Langendorff hat den zentralen Ischiadicusstumpf mit zwei schnell aufeinanderfolgenden Reizen beim Kaltfrosch gereizt und die Zuckungen des Trizeps als Indikator für den Reizerfolg benutzt. Dabei fand er, daß selbst wenn die Reize, seien es einzelne Induktionsschläge oder faradische Ströme, nur in Abständen von 0,04 Sekunden aufeinander folgten, der zweite Reiz noch immer wirksam war, was sich in einer Superposition der Zuckungen bemerkbar machte. Winterstein zieht daraus den Schluß, daß die Entwicklung eines Refraktärstadiums nach einer Reizung keine allgemeine Eigentümlichkeit aller Nervenzentren ist. Daß in den Versuchen Langendorffs kein Refraktärstadium zu bemerken war, liegt aber in Wirklichkeit nicht daran, daß die Rückenmarkszentren kein Refraktärstadium haben, sondern daß die Versuchsbedingungen nicht geeignet waren für die Darstellung des Refraktärstadiums. Tatsächlich hat Fröhlich[2]), Ishikawa[3]) und besonders deutlich Vészi[4]) für die normalen Rückenmarksreflexe das Auftreten relativer Refraktärstadien inzwischen völlig einwandsfrei nachgewiesen.

5. Die Abhängigkeit der Dauer des Refraktärstadiums von der Temperatur.

Wenn das Refraktärstadium darauf beruht, daß in der Zeit während und nach einer Erregung die Menge des zum Zerfall nötigen Materials vermindert und die Menge der Zerfallsprodukte vermehrt ist und wenn das Refraktärstadium seine Begrenzung findet durch die Restitution des zum Zerfall nötigen Materials und die Fortschaffung der Zerfallsprodukte, so muß die Dauer desselben abhängen von der Dauer dieser

1) Langendorff und Winterstein, Beiträge zur Reflexlehre. Pflügers Arch. 1909, Bd. 127.

2) Fr. W. Fröhlich, Beiträge zur Analyse der Reflexfunktion des Rückenmarks mit besonderer Berücksichtigung von Tonus, Bahnung und Hemmung. Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1909, Bd. IX.

3) Ishikawa, l. c.

4) Julius Vészi, Der einfachste Reflexbogen im Rückenmark. Zeitschr. f. allgem. Physiologie, Bd. XI.

Vorgänge. Alle Faktoren, welche den Zerfall und die darauffolgende Selbststeuerung des Stoffwechsels verzögern, müssen dasselbe verkürzen. Die experimentellen Erfahrungen geben eine glänzende Bestätigung dafür.

Einer dieser Faktoren ist die Temperatur. Mit steigender Temperatur steigt, mit sinkender sinkt bekanntlich die Geschwindigkeit chemischer Reaktionen. Da es sich bei den Zerfalls- sowohl wie bei den Restitutionsprozessen um chemische Vorgänge handelt, so ist zu erwarten, daß die Dauer des Refraktärstadiums im gleichen Sinne von der Temperatur beeinflußt wird. In der Tat hat Kronecker[1]) für das isolierte Herz des Frosches vor längerer Zeit schon gefunden, daß bei höherer Temperatur ein viel frequenterer Rhythmus der Reizung wirksam ist, als bei niedrigerer. Reizt man das Herz bei einer Temperatur von 11—12 °C mit 12 rhythmischen Induktionsschlägen in der Sekunde, so ist jeder Reiz wirksam und ruft eine Systole hervor. Reizt man mit der gleichen Frequenz bei einer Temperatur von 5 °C, so reagiert das Herz nur auf jeden zweiten Reiz. Das bedeutet, daß das Refraktärstadium bei niedrigerer Temperatur länger dauert als bei höherer. Noch deutlicher und durchsichtiger zeigt sich die Abhängigkeit der Dauer des Refraktärstadiums von der Temperatur bei den Versuchen von Gotch und Burch[2]) am Nerven. Gotch und Burch ließen zwei Induktionsschläge oder Kondensatorentladungen in verschiedenen zeitlichen Abständen hintereinander auf einen Nerven einwirken und bestimmten das längste Intervall, bei dem der zweite Reiz den Nerven noch im Refraktärstadium trifft, so daß der zweite Reiz wirkungslos bleibt. Dabei fanden sie für die Temperatur von 4 ° C ein Refraktärstadium von etwa 0,008 Sekunden, bei einer Temperatur von 12 ° C ein solches von nur etwa 0,002 Sekunden. Die Temperatursteigerung verkürzt also die Dauer des Refraktärstadiums innerhalb gewisser Grenzen.

6. Die Abhängigkeit der Dauer des Refraktärstadiums vom Sauerstoff.

Ein Faktor von besonders großem Interesse, der die Dauer des Refraktärstadiums bedingt, ist die Sauerstoffversorgung. Wir wissen, welche fundamentale Bedeutung der Sauerstoff bei allen aëroben Organismen für die Art des Zerfalls der lebendigen Substanz hat (vgl. p. 88). Von der äußeren Sauerstoffzufuhr ist überhaupt das Leben dieser Organismen in unmittelbarster Weise abhängig. Organisches Ersatzmaterial für die Restitution nach dem Zerfall ist in der lebendigen Substanz der Zelle immer in reichlichen Reservevorräten vorhanden, der Sauerstoff im Verhältnis zu diesem immer nur in kleinen Mengen. Es ist daher selbstverständlich, daß der Umfang und die Geschwindigkeit der oxydativen Zerfallsprozesse in der engsten Weise von der an Ort und Stelle zur Verfügung stehenden Sauerstoffmenge abhängig sein muß. Aber es ist dabei nicht die absolute Menge maßgebend, sondern die relative Sauerstoffmenge im Verhältnis zu dem momentanen Bedarf. Es kann z. B. die vorhandene Sauerstoffmenge voll-

1) H. Kronecker, Das charakteristische Merkmal der Herzmuskelbewegung. Beiträge zur Anatomie und Physiologie als Festgabe Carl Ludwig zum 15. Oktober 1874 gewidmet. Leipzig 1874.

2) Gotch and Burch, The electrical response of nerve to two stimuli. Journ. of Physiology 1899, Vol. XXIV.

kommen ausreichen, um im Ruhestoffwechsel oder bei mäßig hoher Temperatur den oxydativen Zerfall zu bestreiten, während die gleiche Menge viel zu gering ist, um den durch Erregung oder höhere Temperatur gezeigerten Bedarf zu decken. Im letzteren Fall entsteht „relativer Sauerstoffmangel". Ich habe den Begriff des „relativen Sauerstoffmangels" oder der „relativen Sauerstoffinsuffizienz" eingeführt[1]), weil mir die Erfahrung gezeigt hat, daß einige Autoren durch Vernachlässigung der Relation des vorhandenen Sauerstoffs zum augenblicklichen Bedarf zu falschen Vorstellungen gekommen sind.

Kein lebendiges Objekt ist geeignet, die Abhängigkeit der Dauer des Refraktärstadiums von der Sauerstoffversorgung in so schlagender Weise zu demonstrieren, wie die Rückenmarkscentra des Frosches, wenn ihre Erregbarkeit durch Strychnin maximal gesteigert ist[2]). Legen wir die Werte zugrunde, die von verschiedenen Forschern, wie Lovén, Buchanan, H. von Baeyer und anderen durch Untersuchung des Aktionsstromes mittels des Kapillarelektrometers für die Anzahl der Impulse im Strychnintetanus gefunden worden sind, so können wir für Zimmertemperatur rund 10 Impulse in der Sekunde ansetzen. Das heißt: beim frischen Strychninfrosch beträgt die Dauer des Refraktärstadiums etwa 0,1 Sekunde. Mittels der bereits erwähnten Durchspülungsmethode läßt sich nun sehr leicht Sauerstoffmangel herstellen.

Da sich herausgestellt hat, daß die rhythmische Durchspülung gegenüber der kontinuierlichen gewisse Vorteile hat, weil sie die natürlichen Verhältnisse der Blutzirkulation genauer nachahmt und vor allem die feinsten Kapillaren besser durchgängig macht, habe ich neuerdings eine kleine Vorrichtung zur künstlichen Zirkulation hergestellt, die in ebenso einfacher wie vollkommener Weise den vorgesetzten Zweck erreicht. Aus einer mit einem Ausflußtubus versehenen Flasche läuft die Flüssigkeit durch einen dünnen Gummischlauch in eine Glaskanüle, die in den gemeinsamen Aortenstamm des Frosches eingebunden ist. Der Schlauch wird durch den rhythmischen Schlag des Ankers eines Elektromagneten automatisch im Tempo eines Metronoms komprimiert (Fig. 55). Dabei kann der Durchspülungsdruck durch das Niveau der Ausflußflasche und die Pulsfrequenz durch den Rhythmus des Metronoms, welches den Strom des Elektromagneten schließt und unterbricht beliebig und in sehr bequemer Weise variiert werden[3]). So gelingt es, die natürlichen Zirkulationsverhältnisse künstlich in aller wünschenswerten Vollkommenheit zu ersetzen und statt des Blutes jede beliebige Flüssigkeit durch die Gefäße des Frosches zirkulieren zu lassen.

Verdrängt man zunächst bei einem kräftigen Frosch durch einen kontinuierlichen Strom sauerstoffreier Salzlösung alles Blut und spritzt man dann mittels einer Pravazschen Spritze eine schwache Strychninlösung in den Gummischlauch, so tritt bereits nach einigen Sekunden ein

1) Max Verworn, Allgemeine Physiologie, V. Aufl. Jena 1909.

2) Max Verworn, Ermüdung, Erschöpfung und Erholung der nervösen Centra des Rückenmarks. Arch. f. Anat. u. Physiol., physiologische Abt., Suppl., 1900. — Ermüdung und Erholung. Berl. klin. Wochenschr. 1901.

3) Die Methode ist genauer beschrieben in den Anmerkungen meines Vortrages über „Narkose". Jena 1912, Gustav Fischer.

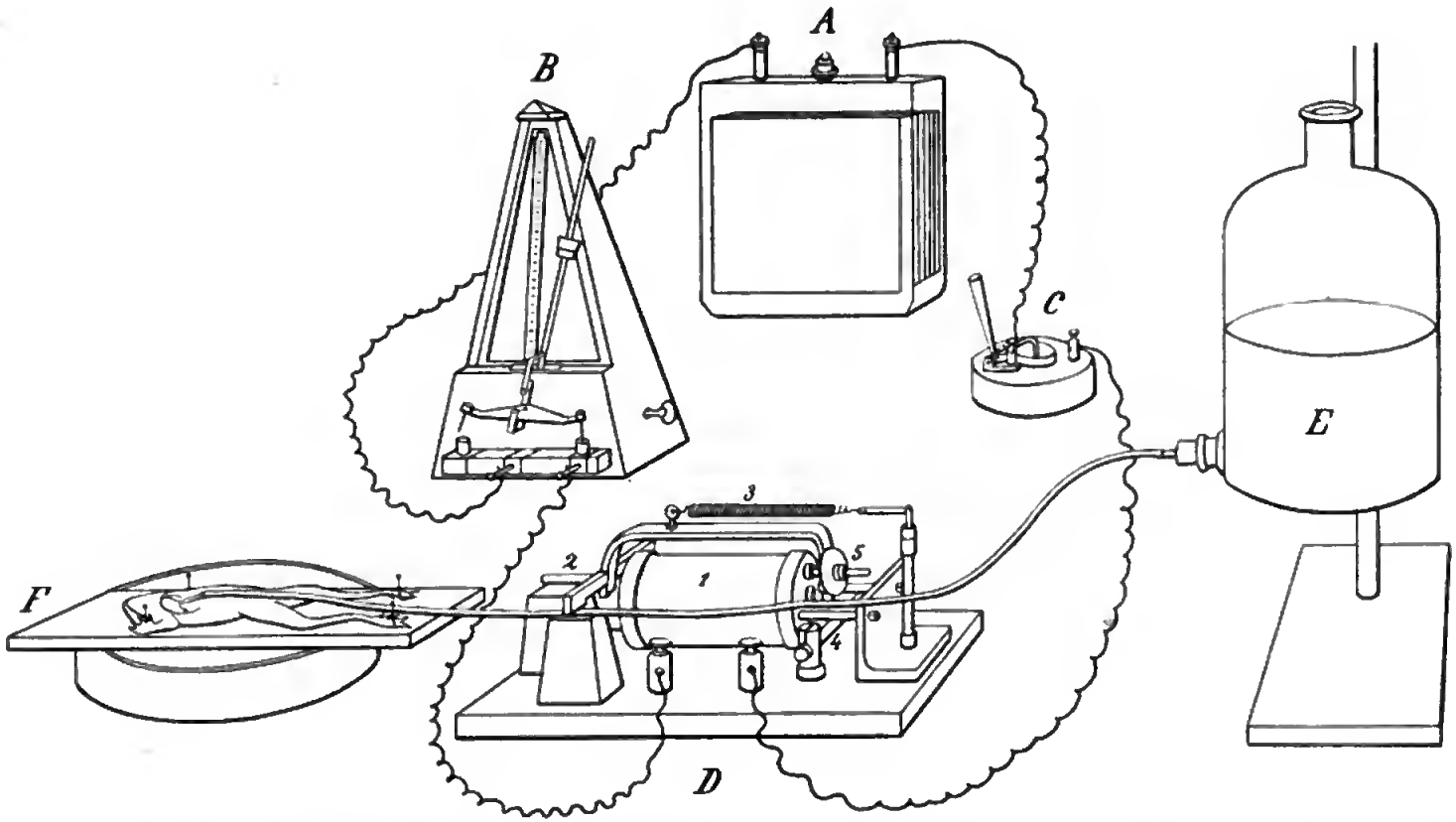


Fig. 55. Anordnung zur Herstellung einer künstlichen Zirkulation beim Frosch. *A* Akkumulator. *B* Metronom mit Quecksilberkontakt. *C* Quecksilberschlüssel. *D* Elektromagnetischer Kompressionsapparat für den Schlauch. *1* Drahtrolle mit Eisenkern. *2* Fortsatz des Ankerbügels. *3* Feder. *4* Achse des Ankerbügels. *5* Arretierungsplatte für den Ankerbügel. *E* Ausflußflasche mit Gummischlauch. *F* Korkplatte mit Frosch.

heftiger Strychnintetanus auf. Setzt man nunmehr die künstliche Zirkulation mit sauerstoffreier Salzlösung im Rhythmus des natürlichen Herzschlages fort, so kann man die weitere Entwicklung der Reaktionen des Tieres bequem verfolgen, indem man, wie es TIEDEMANN[1]) getan hat, den Ischiadicus der einen Seite durchschneidet und die Reize auf seinen

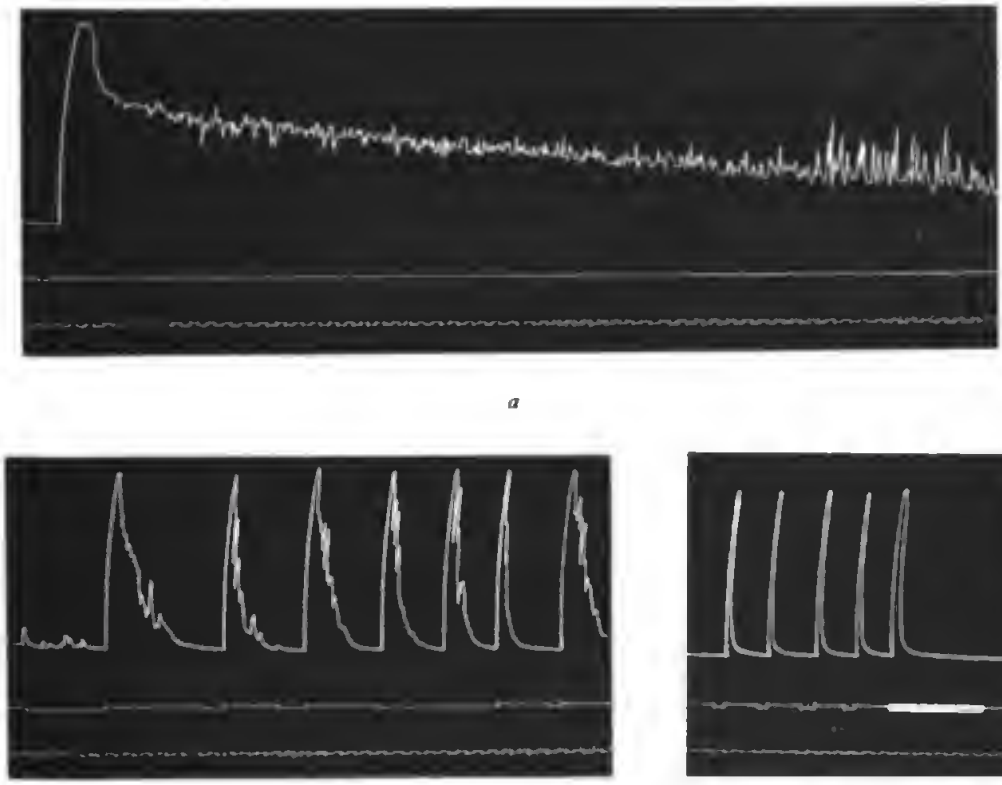


Fig. 56. Verlängerung des Refraktärstadiums der Rückenmarkszentra durch Erstickung beim Strychninfrosch. Die Reflexkontraktionen des Musculus triceps bei Reizung des zentralen Ischiadicusstumpfes sind graphisch verzeichnet. Die Linie unter der Kurve zeigt die Reizmomente an, die unterste Linie die Zeit in Sekunden. *a* Langdauernder Strychnintetanus im Beginn der Erstickung auf einen Einzelreiz. *b* Die Strychnintetani sind bereits kurz geworden. *c* Jede Einzelreizung ruft nur noch eine kurze Einzelzuckung hervor. Wird die Reizfrequenz gesteigert, so erfolgt nur beim Einsetzen der Reizung eine Zuckung, während der Fortdauer der Reizung aber vollkommene Ruhe.

zentralen Stumpf einwirken läßt, während man den Musculus triceps mit einem Schreibhebel verbindet. Die Kurven von Fig. 16, aus denen sich die einzelnen Etappen im Verhalten des Refraktärstadiums entnehmen lassen, seien hier als Fig. 56 der Bequemlichkeit wegen noch einmal wiederholt.

1) TIEDEMANN, Untersuchungen über das absolute Refraktärstadium und die Hemmungsvorgänge im Rückenmark des Strychninfrosches. Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1910, Bd. X.

Dem ersten langdauernden tetanischen Anfall, den man durch einen Einzelinduktionsschlag auslösen kann, folgt alsbald eine ganze Reihe langdauernder Tetani (Fig. 56*a*), die immer wieder von Erschlaffungspausen unterbrochen sind.

Ich möchte hier auf diese Tatsache noch einmal besonders hinweisen, weil sie mir, wenn auch nicht so zahlenmäßig klar, wie die oben (p. 99) mitgeteilten Versuche am Nerven, in analoger Weise wie diese die Existenz eines Vorrates von Sauerstoff in der Zelle zu beweisen scheint. Nähmen wir an, daß in dem Moment, wo alles Blut aus dem Gefäßsystem herausgespült ist, kein Sauerstoff mehr in den Zellen des Nervensystems und der Muskeln vorhanden wäre, so könnte der Zerfall der lebendigen Substanz von diesem Moment an nicht mehr oxydativ bis zu Kohlensäure und Wasser, sondern nur noch anoxydativ erfolgen. Die Energiemenge, die dabei von der gleichen Zahl von Molekülen geliefert würde, könnte, wenn man beispielsweise die für den Prozeß der Zuckergärung berechneten Zahlen zugrunde legt, nur noch etwa 3,8% derjenigen Energieentwicklung betragen, die bei oxydativem Zerfall des Traubenzuckermoleküls bis zu CO_2 und H_2O frei wird. In Wirklichkeit sind die Tetani in der ersten Zeit aber genau so heftig, wie bei einem Frosche mit normaler Zirkulation. Es zeigt sich also wieder genau dieselbe Tatsache, die wir oben beim Nerven zahlenmäßig zu verfolgen imstande waren.

Indessen kehren wir von dieser Betrachtung, die sich hier unwillkürlich wieder aufdrängt, zur weiteren Beobachtung des Tieres zurück, so sehen wir, wie allmählich die Tetani bei jeder Reizung kürzer werden (Fig. 56*b*) und immer deutlicher die einzelnen in ihnen enthaltenen Impulse unterscheiden lassen, wenn auch letztere anfangs noch immerhin sehr schnell aufeinander folgen. Allmählich werden diese unvollkommenen Tetani zu kurzen Reihen deutlich voneinander getrennter Einzelzuckungen, und bald ist ein Stadium erreicht, in dem jede Reaktion auf einen peripherischen Reiz nur noch in einer einzigen Zuckung besteht (Fig. 56*c*). Mit fortschreitender Dauer des Versuches wird das Refraktärstadium immer mehr verlängert. Man findet dann, daß, wenn die einzelnen Induktionsschläge in genügend langen Zwischenräumen aufeinander folgen, noch jeder Reiz eine Zuckung auslöst, daß dagegen nur der erste Reiz einer rhythmischen Reihe wirksam ist und alle folgenden wirkungslos bleiben, wenn die Reize in kürzeren Intervallen folgen (Fig. 56*c*). Allein das Refraktärstadium verlängert sich mehr und mehr. Der Rhythmus der Reize muß immer langsamer werden, wenn jeder Reiz wirksam sein soll. Ist der Rhythmus nur ein klein wenig zu schnell, so wirken immer nur die ersten drei oder vier Reize einer rhythmischen Reihe und zwar mit abnehmendem Erfolg (Fig. 51, p. 152), so daß die späteren keine Zuckung mehr auslösen. Bei noch weiterem Fortschreiten des Prozesses wirken schließlich die Reize nur noch, wenn sie in langen Intervallen folgen. Es bedarf nach einem Reize einer langen Erholungspause, bis wieder der nächste Reiz wirksam wird. In der Zwischenzeit ist das Rückenmark refraktär. Das Refraktärstadium kann allmählich die Dauer von einer Minute und mehr annehmen, bis schließlich die Erregbarkeit überhaupt nicht mehr wiederkehrt und selbst die stärksten Reize nicht die geringste Zuckung hervorrufen. So kann man im Experiment viel besser verfolgen, als es sich mit Worten beschreiben läßt, wie ganz allmählich in kon-

tinuierlichem Fortschreiten das Refraktärstadium bei Abschluß der äußeren Sauerstoffzufuhr immer mehr in die Länge gezogen wird, bis es schließlich in dauernde Unerregbarkeit übergeht.

Spült man in diesem Stadium statt der sauerstoffreien Salzlösung defibriniertes, mit Luft geschütteltes Ochsenblut oder eine Salzlösung, die mit Sauerstoff gesättigt ist, durch den Frosch, so dauert es meistens nur wenige Minuten und die Restitution ist so vollständig, daß ein einzelner Reiz wieder von neuem tetanische Anfälle hervorruft, d. h. das Refraktärstadium ist von seinem unendlichen Werte wieder zu seiner normalen Dauer zurückgekehrt. Der Versuch läßt sich an demselben Tier öfters wiederholen. Immer sieht man mit der Entziehung des Sauerstoffs das Refraktärstadium sich verlängern, mit erneuter Zufuhr wieder sich verkürzen.

Ich habe diesen Versuch etwas eingehender geschildert, weil er die Tatsachen enthält, die uns den Schlüssel geben zum Verständnis eines allgemein-physiologischen Vorganges von größter Bedeutung. Ich meine die Ermüdung. Refraktärstadium und Ermüdung gehören untrennbar zusammen, denn die Ermüdung beruht auf dem Refraktärstadium und ist ein Ausdruck des durch Sauerstoffmangel verlängerten Refraktärstadiums. Eine genauere Analyse wird das sofort zeigen. Es ist dazu nötig, die Faktoren etwas feiner zu differenzieren, die bei Sauerstoffmangel die Verlängerung des Refraktärstadiums bedingen.

7. Die Vorgänge bei Sauerstoffmangel.

Fassen wir zunächst das normale Refraktärstadium ins Auge, das sich bei einem in ungestörtem Stoffwechselgleichgewicht befindlichen System in unmittelbarem Anschluß an eine durch einen Momentanreiz hervorgerufene dissimilatorische Erregung entwickelt, so ist die Herabsetzung der Erregbarkeit oder genauer ausgedrückt, die Verminderung des Reizerfolges, wie wir schon sahen, bedingt durch die Zeit, welche der Zerfall sowohl wie die Selbststeuerung des Stoffwechsels in Anspruch nimmt. Bis aber beide Prozesse sich vollzogen haben, ist die Menge des für den oxydativen Zerfall nötigen Materials in der Raumeinheit vermindert, und jeder Reiz muß dementsprechend einen verminderten Reizerfolg haben.

Unsere Vorstellungen von dem feineren Mechanismus dieser Vorgänge hängen zusammen mit der Frage, ob der oxydative Zerfall bei dem gegebenen lebendigen System in einer einzigen Phase erfolgt, indem der Reiz gleich von vornherein eine oxydative Aufspaltung der Kohlenstoffkette herbeiführt, oder ob der Zerfall in zwei sukzessiven Phasen verläuft, indem der Reiz die Kohlenstoffkette zunächst anoxydativ in gröbere Bruchstücke zertrümmert und indem dann erst der Sauerstoff diese Bruchstücke zu Kohlensäure und Wasser oxydiert.

Wie wir gesehen haben, müssen wir diese Frage für den Ruhestoffwechsel und für die einmalige, durch einen kurzen Momentanreiz hervorgerufene Erregung vorläufig unentschieden lassen. Es ist ziemlich wahrscheinlich, daß hier keine Einheitlichkeit des Vorganges für alle lebendigen Systeme besteht. Wir sind daher nicht berechtigt, das Refraktärstadium nach einem Einzelreiz überall auf die Dauer des gleichen speziellen chemischen Vorganges zu beziehen.

Anders dagegen liegt die Sache für den Fall des Sauerstoffmangels. Hier sehen wir eine mit steigendem Sauerstoffmangel immer mehr zunehmende Dauer des Refraktärstadiums und diese Verlängerung kann nur bezogen werden auf die Behinderung des oxydativen Zerfalls. Es ist daher nötig, daß wir die Änderungen im Geschehen, die der Sauerstoffmangel mit sich bringt, etwas mehr in die Einzelheiten verfolgen.

Gehen wir aus von dem Zustande des normalen Ruhestoffwechsels, in dem der Sauerstoff vollkommen ausreicht, das oxydable Material bis zu Kohlensäure und Wasser aufzuspalten, so können wir uns diesen oxydativen Zerfall zwar mit großer Geschwindigkeit explosionsähnlich verlaufend denken, aber wir werden auf Grund unserer chemischen Anschauungen, die wir an ähnlichen Fällen gewonnen haben, doch wohl annehmen müssen, daß er erst über eine Reihe von Zwischenprodukten unvollkommener Oxydation bis zur Bildung der Endprodukte führt. Tritt indessen Sauerstoffmangel ein, so muß die stufenweise oxydative Aufspaltung der zerfallsfähigen Moleküle viel langsamer erfolgen, da es nach Bildung der ersten, jedenfalls noch sehr komplexen Oxydationsprodukte immer erst wieder neuer Sauerstoffmengen an Ort und Stelle bedarf, um diese Produkte weiter und weiter oxydativ abzubauen. Auf diese Weise wird der oxydative Zerfall, den ein Reiz hervorruft, mit zunehmendem Sauerstoffmangel immer mehr in die Länge gezogen. Betrachten wir als Maßstab der Erregbarkeit die Energiemenge, welche ein erregender Reiz in der Raum- und Zeiteinheit frei macht, so ist es klar, daß, je mehr der oxydative Zerfall nach einem Reiz verzögert wird, um so mehr die Erregbarkeit sinken muß. Je weniger Sauerstoff zur Verfügung steht, je unvollständiger der oxydative Zerfall ist, um so geringer ist die Erregbarkeit, um so kleiner der Reizerfolg, um so langsamer steigt nach jedem Reiz die Erregbarkeit wieder an. Mit anderen Worten: Mit zunehmendem Sauerstoffmangel wird nicht nur der Reizerfolg für jeden Reiz geringer, sondern auch die Dauer des Refraktärstadiums immer länger, bis schließlich bei absolutem Sauerstoffmangel dauernde und vollständige Lähmung eintritt. Bei der Genese dieses Vorganges wirkt aber noch ein anderes Moment im gleichen Sinne.

Während bei genügender Sauerstoffzufuhr der Zerfall bis zur Bildung von Kohlensäure und Wasser führt, also bis zu Endprodukten, die leicht und schnell durch Diffusion fortgeschafft werden können, entstehen bei Sauerstoffmangel die Produkte der unvollkommenen Verbrennung und schließlich des anoxydativen Zerfalls, wie Milchsäure, Fettsäuren usw. und schließlich noch komplexere Stoffe in immer mehr zunehmender Menge, die als solche nur schwer oder gar nicht durch Protoplasmaoberflächen hindurchtreten können, die sich also immer mehr anhäufen, weil sie nicht mehr durch nachträgliche Oxydation zertrümmert werden. Diese „Erstickungsstoffe", wie wir sie kurz bezeichnen können, üben eine lähmende Wirkung auf den weiteren Zerfall aus.

Das läßt sich experimentell demonstrieren. Ich habe zu diesem Zweck den vorhin geschilderten Versuch so modifiziert, daß ich nach Ausspülung des Blutes mit sauerstoffreier Salzlösung und vor Injektion des Strychnins die künstliche Zirkulation sistierte, so daß die sauerstofffreie Salzlösung im Gefäßsystem stagnierte. Die Vorgänge entwickeln

sich dann in ganz derselben Weise, nur tritt die definitive Unerregbarkeit etwas früher ein. Setzte ich nun nach Eintritt der völligen Lähmung die künstliche Zirkulation mit sauerstoffreier Salzlösung in Gang, so trat nach einer oder wenigen Minuten eine gewisse Erholung ein. Die Reize wurden wieder wirksam und riefen einzelne Zuckungen hervor. Auch konnten bisweilen mehrere Einzelzuckungen ziemlich schnell hintereinander ausgelöst werden, aber zu einer vollständigen Erholung, zum Auftreten auch nur unvollkommener und kurzdauernder Tetani kam es niemals wieder, während eine vollkommene Erholung durch Zufuhr von Sauerstoff wieder erzielt werden konnte. Blieb dagegen die Zirkulation mit sauerstoffreier Salzlösung im Gange, so sank allmählich die Erregbarkeit wieder ab. Die Refraktärstadien nach den einzelnen Reizen wurden wieder länger und schließlich blieb trotz dauernder Durchspülung die Erregbarkeit wieder dauernd erloschen. Der Versuch zeigt, daß die bloße Durchspülung mit einer sauerstoffreien Lösung bis zu einem gewissen Grade die verschwundene Erregbarkeit restituieren kann. Diese partielle Restitution kann aber nur auf die Herausspülung von lähmenden Stoffwechselprodukten bezogen werden.

Da mir daran lag, diese Ergebnisse meiner Versuche so sicher wie möglich zu fundieren, habe ich Herrn Dr. Lipschütz gebeten, die Versuche unter den denkbar peinlichsten Vorsichtsmaßregeln bezüglich des absoluten Sauerstoffabschlusses zu wiederholen. Lipschütz[1]) hat die sauerstoffrei gemachte Kochsalzlösung mit der sehr empfindlichen Winklerschen Methode geprüft, bei der die geringsten Spuren von Sauerstoff durch Oxydation von Manganchlorid nachgewiesen werden können, indem das letztere in alkalischer Lösung eine dem verbrauchten Sauerstoff entsprechende Menge von Jod aus Jodkalium frei macht. Es hat sich in den Versuchen von Lipschütz gezeigt, daß selbst bei absolutem Ausschluß der geringsten Spuren von Sauerstoff dennoch durch die künstliche Zirkulation eine partielle Erholung zu erzielen ist. Es ist also kein Zweifel, daß die partielle Erholung tatsächlich nur auf der Herausspülung von lähmenden Erstickungsstoffen beruht.

Inzwischen war es Fillié[2]) im Göttinger Laboratorium gelungen, für den Nerven ebenfalls mit der gleichen Methode genau dasselbe Resultat zu gewinnen. Die Versuche sind in beiden Fällen ganz außerordentlich mühsam und müssen mit der allerpeinlichsten Sorgfalt angestellt werden

Diese lähmende Wirkung der Erstickungsstoffe braucht nicht notwendig als eine spezifische Giftwirkung aufgefaßt zu werden. Sie kann auch lediglich ein Ausdruck der veränderten Massenverhältnisse sein. Jede Anhäufung von anderen Stoffen zwischen den an der Reaktion beteiligten Molekülen muß die Zahl der Zusammenstöße der letzteren in der Zeiteinheit verringern und damit die Reaktionsgeschwindigkeit herabsetzen.

Über den Anteil, den die Anhäufung der Erstickungsstoffe an der Verlängerung des Refraktärstadiums hat, läßt sich keine nähere Angabe machen. Überhaupt müssen wir vorläufig darauf verzichten, die Be-

1) Alexander Lipschütz, Ermüdung und Erholung des Rückenmarks. Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1908, Bd. VIII.

2) H. Fillié, Studien über die Erstickung und Erholung des Nerven in Flüssigkeiten. Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1908, Bd. VIII.

teiligung der einzelnen Partialprozesse an den Lähmungssymptomen, die der Sauerstoffmangel im Gefolge hat, quantitativ gegeneinander abzugrenzen. Wir können nur sagen: die einzelnen Veränderungen, die der Sauerstoffmangel hervorbringt, also die Einschränkung und Verzögerung des oxydativen Zerfalls einerseits und die Anhäufung der Produkte unvollkommener Oxydation und anoxydativen Zerfalls andererseits wirken beide in demselben Sinne, indem sie die Entwicklung des Reizerfolges verlangsamen und seine Größe vermindern. Das sind die gemeinsamen Wirkungen, die sich bei Sauerstoffmangel am Refraktärstadium bemerkbar machen.

B. Die Beziehungen der Ermüdung zum Refraktärstadium.

Der Zustand der Ermüdung ist unter physiologischen Verhältnissen immer nur bedingt durch relativen Sauerstoffmangel. Mit anderen Worten: Ermüdung ist Erstickung. Ein Mangel an organischem Ersatzmaterial tritt bei der Ermüdung nie ein, bevor die Wirkung des Sauerstoffmangels zu vollständiger Lähmung führt, da die Menge des organischen Ersatzmaterials, die in der Zelle zur Verfügung steht, stets unverhältnismäßig viel größer ist als die Menge des Sauerstoffs. Um die relativen Verhältnisse der Mengen von Sauerstoff und organischem Reservematerial beurteilen zu können, wurden vergleichende Durchspülungsversuche angestellt, in denen die Zeit festgestellt wurde, die verging einerseits, wenn Frösche mit einer sauerstoffreien Salzlösung durchspült wurden, andererseits, wenn zur Durchspülung die gleiche, aber mit Sauerstoff gesättigte Salzlösung benutzt wurde. Es zeigte sich dabei, daß bei Durchspülung mit sauerstoffreier Salzlösung die Erregbarkeit des Strychninfrosches nie länger als 30—40 Minuten erhalten bleibt, während H. v. Baeyer[1]) bei Fröschen, die mit einer sauerstoffgesättigten Salzlösung durchspült wurden, noch nach mehr als 9 Stunden Reflexzuckungen erhielt. Am isolierten und nur durch den Ischiadicus mit dem Muskel in Verbindung stehenden Rückenmarkspräparat des Strychninfrosches konnte Baglioni[2]), wenn es sich ungestört in physiologischer Salzlösung befand, die mit Sauerstoff dauernd gesättigt war, sogar noch nach 48 Stunden Reflexzuckungen erzielen. Das Ergebnis zahlreicher Versuche, die von uns angestellt wurden, zeigt also übereinstimmend, daß der Vorrat an organischem Reservematerial unvergleichlich viel größer ist, als der an Sauerstoff, und daß die völlige Ermüdung lediglich durch Sauerstoffmangel längst erreicht ist, ehe auch nur der geringste Mangel an organischen Ersatzstoffen für die Restitution eintritt. Ermüdung ist immer nur Erstickung.

Die Feststellungen über die Abhängigkeit des Refraktärstadiums vom Sauerstoff sind nun grundlegend für unsere Anschauungen von der Genese der Ermüdung. Ich möchte daher das Verhältnis der Ermüdung zum Refraktärstadium etwas näher beleuchten, obwohl die

1) H. von Baeyer, Zur Kenntnis des Stoffwechsels in den nervösen Zentren. Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1902, Bd. I.

2) Baglioni, La fisiologia del midollo spinale isolato. Zeitschr. f. allgem Physiologie 1904, Bd. IV.

vorhin mitgeteilten Versuche am Strychninfrosch die Beziehung beider zueinander schon völlig klar erkennen lassen.

1. Die allgemeinen Ermüdungssymptome.

Der Zustand der Ermüdung, wie er sich in einem lebendigen System bei andauernder funktioneller Beanspruchung entwickelt, ist charakterisiert durch eine Reihe von Symptomen, die hauptsächlich durch das Studium der Ermüdung am Muskel, an den nervösen Zentren und am peripherischen Nerven ermittelt worden sind.

Verzeichnet man graphisch die Zuckungen, welche ein herausgeschnittener Skelettmuskel des Frosches bei rhythmischer Reizung mit einzelnen Induktionsschlägen ausführt (Fig. 57), so ist die erste Veränderung, die sich in dem Verlauf der Zuckungskurven bereits nach der ersten Zuckung und dann nach jeder folgenden mehr und mehr bemerkbar macht, eine langsam zunehmende Erhöhung der einzelnen Kurven (Fig. 57*A*). Es entwickelt sich das, was Bowditch[1]) an der isolierten Herzspitze des Frosches als „Treppe" bezeichnet und was Tiegel[2]), Minot[3]) und andere dann auch für den Skelettmuskel nachgewiesen haben. Die „Treppe" ist vielfach als Ausdruck einer mit jedem folgenden Reize zunehmenden Leistungsfähigkeit des Muskels aufgefaßt worden, obwohl es physiologisch völlig unverständlich bleiben mußte, wie ein ausgeschnittener Muskel mit zunehmender Beanspruchung leistungsfähiger werden kann. Diesen Widerspruch hat erst Fröhlich[4]) beseitigt, indem er zeigte, daß die Höhenzunahme des Muskels bei der „Treppe" in Wirklichkeit bereits die erste Andeutung der beginnenden Ermüdung ist, und Frederic S. Lee[5]) ist später zu dem gleichen Ergebnis gekommen, wenn auch seine speziellen Anschauungen über die Rolle, welche die Ermüdungsstoffe dabei spielen, etwas einseitig sind.

Die Erhöhung der Zuckungskurve beruht nämlich darauf, daß der Zuckungsablauf verlangsamt wird. Da die Zuckung in Form einer Welle über die Muskelsubstanz hinläuft, so wird, wenn die Welle länger gestreckt ist, eine längere Muskelstrecke sich zu einem gegebenen Zeitpunkte im Kontraktionszustande befinden, als wenn die Welle kürzer ist, d. h. die Verkürzung des Muskels wird größer, die Zuckungskurve höher sein. Die Zunahme des Reizerfolges, die sich in der Höhenzunahme der Zuckungskurven ausdrückt, ist also in Wirklichkeit nur eine scheinbare, denn die Energieproduktion in der Zeiteinheit ist geringer, wenn der Erregungsablauf verlangsamt ist. Die Verlangsamung des Zuckungs-

1) Bowditch, Über die Eigentümlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen. Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig, VI. Jahrg. 1871. Leipzig 1872.

2) Tiegel, Über den Einfluß einiger willkürlicher Veränderungen auf die Zuckungshöhe des untermaximal gereizten Muskels. Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig, X. Jahrg. 1875. Leipzig 1876.

3) Minot, Experiments on tetanos. Journ. of Anat. and Physiol. 1877—1878, Vol. XII.

4) Fr. W. Fröhlich, Über die scheinbare Steigerung der Leistungsfähigkeit des quergestreiften Muskels im Beginn der Ermüdung („Muskeltreppe"), der Kohlensäurewirkung und der Wirkung anderer Narkotika (Äther, Alkohol). Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1905, Bd. V.

5) Frederic S. Lee, The cause of the Treppe. American Journ. of Physiology 1907, Vol. XVIII.

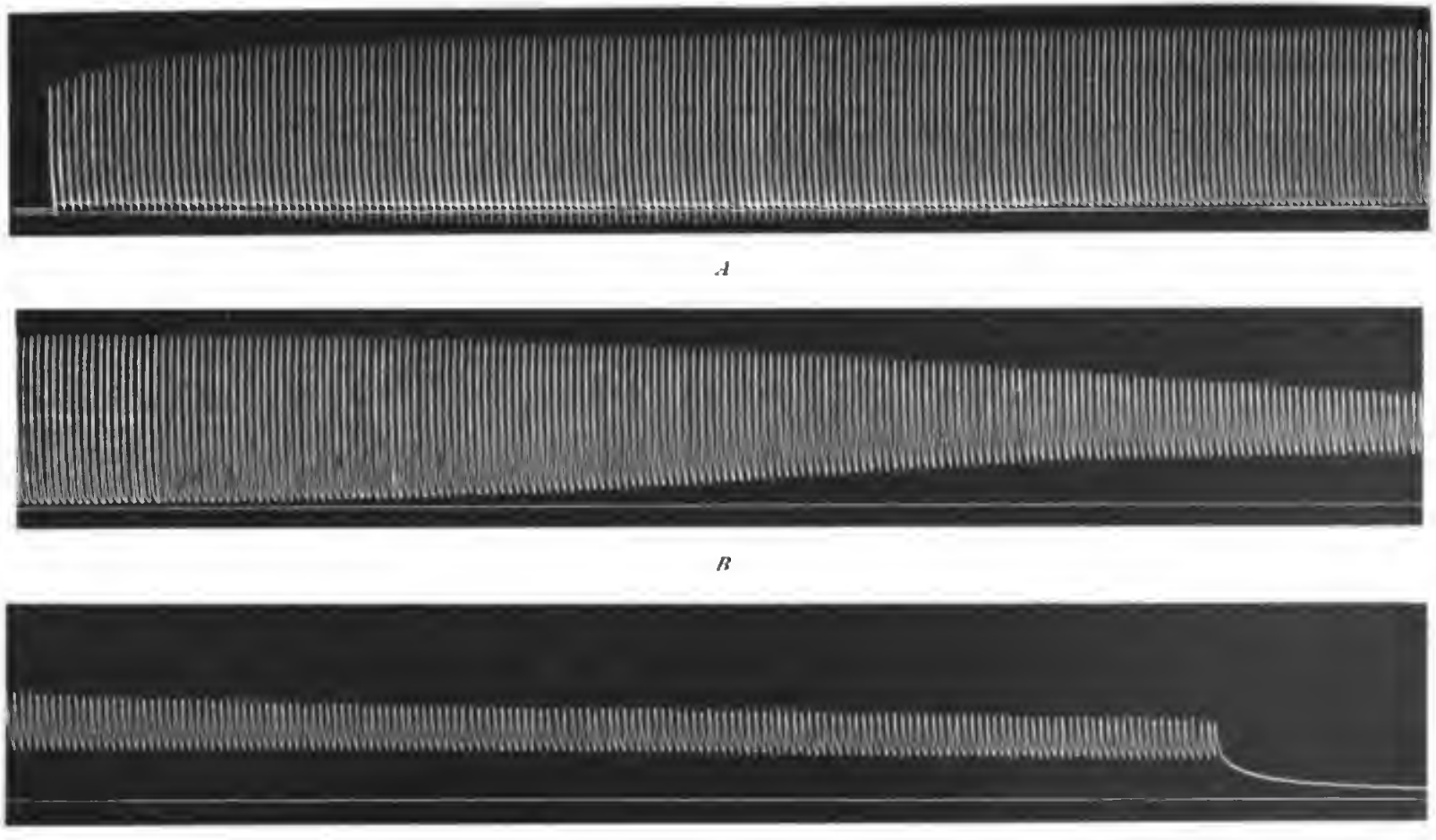


Fig. 57. Ermüdung des Muskels durch rhythmisch aufeinanderfolgende Reize. Die Muskelzuckungen sind auf einer langsam rotierenden Trommel graphisch verzeichnet. Im ersten Teil *A* ist die Entwicklung der „Treppe", im zweiten Teil *B* die Entwicklung der Kontraktur und im dritten Teil *C* die Abnahme der Hubhöhen deutlich zu erkennen.

verlaufs wird nun aber mit zunehmender Ermüdung immer stärker (Fig. 59), wie bereits ROLLETT[1]) gezeigt hat (Fig. 58). Die Folge dieser Verzögerung des Zuckungsablaufs macht sich daher am rhythmisch arbeitenden Muskel in Form der Kontraktur immer deutlicher bemerkbar. Der Muskel braucht mit zunehmender Ermüdung immer mehr Zeit, sich vollständig zu strecken; infolgedessen reicht sehr bald die Zeit zwischen zwei Reizen nicht mehr zur vollen Streckung aus. Es bleibt ein Verkürzungsrückstand bestehen, auf dem sich die nächste Zuckung aufbaut (Fig. 57*B*). Jeder folgende Reiz trifft das System also in einem weniger vollständig erholten Zustande. Es ist daher selbstverständlich, daß auch die Arbeitsleistung des Muskels bei gleicher Reizstärke mit zunehmender Ermüdung immer geringer wird. Das macht sich bei den späteren Stadien in der Abnahme der Zuckungshöhen bemerkbar (Fig. 57*C*). So ergeben sich alle Ermüdungssymptome, die wir an der Zuckungskurve beobachten, als Ausdruck eines einzigen Prozesses, das ist die mit zunehmender Ermüdung immer stärker werdende Verlangsamung des Erregungsablaufs (Fig. 58 u. 59).

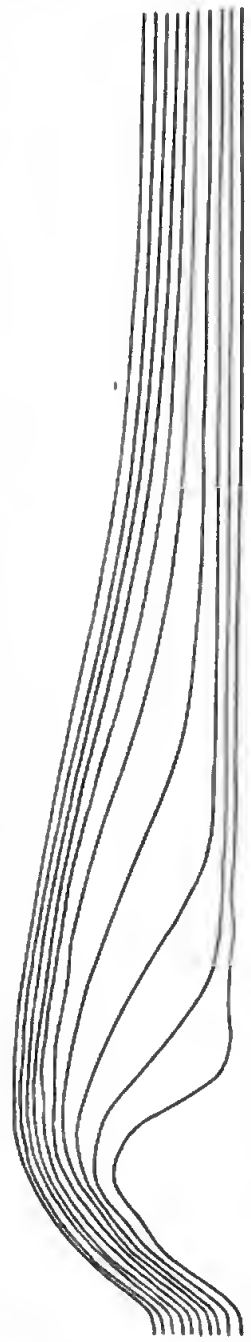


Fig. 58. Zehn Zuckungskurven eines Froschmuskels in verschiedenen Stadien der Ermüdung. Die zehn Kurven sind aus einer langen Serie von Zuckungen zu verschiedenen Zeitpunkten übereinander graphisch verzeichnet. Man sieht wie die Dehnung des Verlaufs besonders im absteigenden Schenkel, weniger im aufsteigenden mit zunehmender Ermüdung immer mehr zunimmt. Nach ROLLETT.

Genau die gleichen Verhältnisse wie der Muskel zeigt uns das Zentralnervensystem. Auch die Reflexzuckungen, die man bei Reizung des zentralen Ischiadicusstumpfes mit einzelnen Induktionsschlägen vom Musculus triceps des Frosches erhält, zeigen deutlich, wie ISHIKAWA[2]) nachgewiesen hat, in gewissen Stadien der Ermüdung eine Höhenzunahme und eine starke Dehnung, die nicht auf einer Ermüdung des Muskels, sondern der Zentra beruht. Bei stärkerer Ermüdung nimmt die Zuckungshöhe dann wieder ab, während die Dehnung des Zuckungsverlaufs noch mehr zunimmt. Es ist selbstverständlich, daß bei diesen Versuchen die Ermüdung des Muskels selbst durch geeignete Vorsichts-

1) ALEXANDER ROLLETT, Über die Veränderlichkeit des Zuckungsverlaufes quergestreifter Muskeln bei fortgesetzter periodischer Erregung und bei der Erholung nach derselben. Pflügers Arch. 1896, Bd. 64.

2) HIDETSURUMARU ISHIKAWA, Über die scheinbare Bahnung. Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1910, Bd. XI.

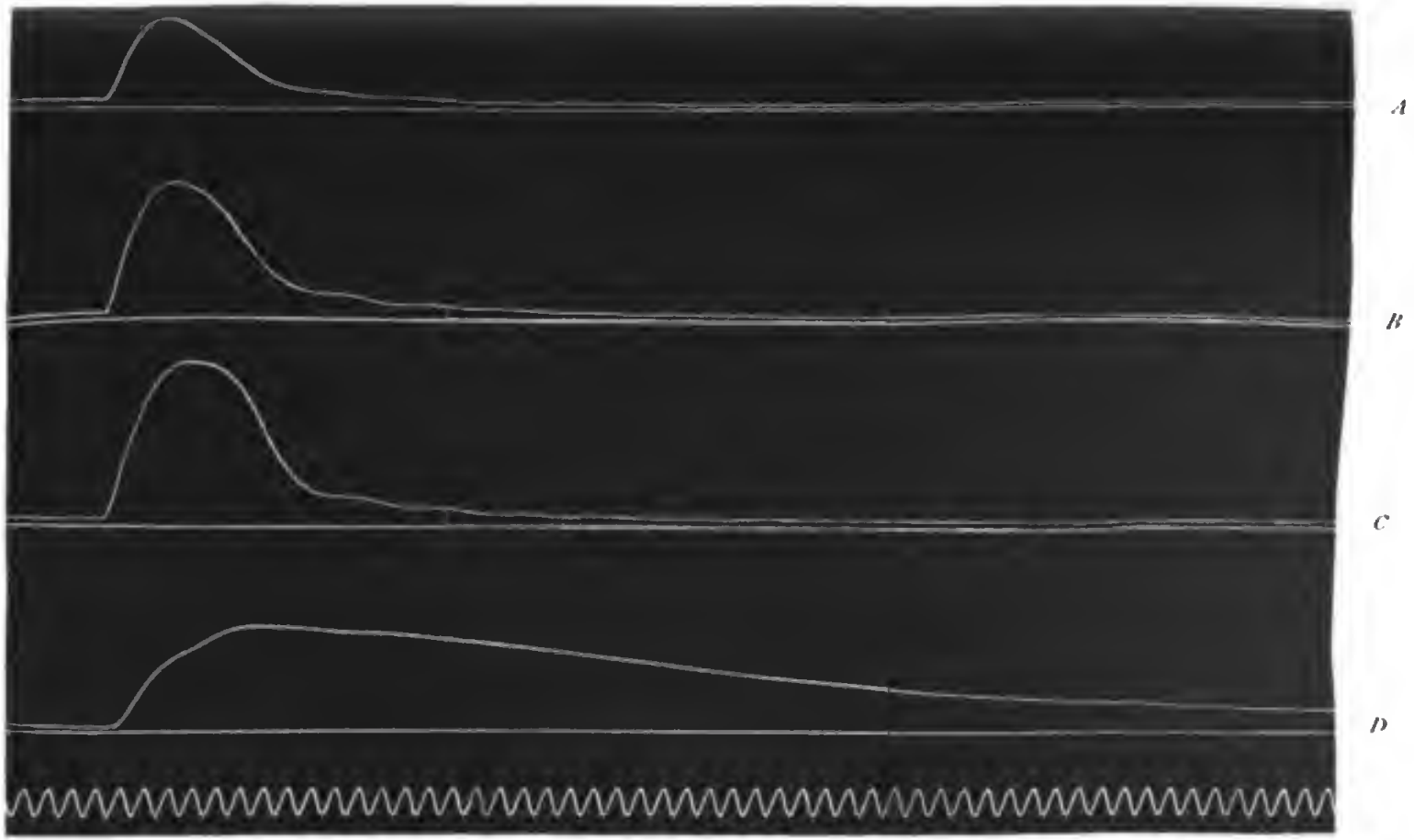


Fig. 59. Vier Stadien der Ermüdung eines rhythmisch arbeitenden Froschmuskels, die aus einer Zuckungsreihe wie Fig. 57 herausgeschnitten und auf einer schnell rotierenden Schreibfläche graphisch registriert sind. Die Kurve *A* stellt den Zuckungsverlauf des frischen, unermüdeten Muskels vor und entspricht auf Fig. 57 der ersten Zuckung. Die Kurve *B* entspricht einem frühen Stadium der Treppe und zeigt bereits eine deutliche Zunahme der Zuckungshöhe und leichte Dehnung des Zuckungsverlaufs. Die Kurve *C* entspricht einem späteren Stadium der Treppe wie Fig. 57 im Anfang von *B*. Die Zunahme der Zuckungshöhe ist stärker, die Dehnung des Zuckungsablaufes deutlicher. Die Kurve *D* entspricht dem Stadium der Kontraktur mit Abnahme der Hubhöhe wie in Fig. 57 *C*. Die Dehnung ist noch stärker. Die Kurven sind auf eine Abszisse bezogen, die immer in geringem Abstand über dem jedesmaligen Fußpunkt der Zuckungskurve liegt. Sie zeigen also nicht die Kontrakturhöhe an. Die Zeit ist in Stimmgabelschwingungen von 1 Hundertstel Sek. unter den Kurven verzeichnet.

maßregeln ausgeschlossen wurde. Erregbarkeit und Erregungsablauf lassen also bei Ermüdung in den Zentren genau dieselben Veränderungen erkennen, wie sie sich bei Ermüdung des Muskels entwickeln.

2. Die Vorgänge bei der Ermüdung.

Worauf beruht diese Verlangsamung des Erregungsablaufs mit zunehmender Ermüdung? Da die Wirkung des einzelnen Reizes in der Auslösung eines oxydativen Zerfalls der lebendigen Substanz besteht, liegt es auf der Hand, daß die Verlangsamung des Reizerfolges auch nur auf einer Verzögerung des Ablaufs der oxydativen Zerfallsprozesse beruhen kann. Diese Verzögerung des oxydativen Zerfalls bei der Ermüdung ist aber genau wie bei der Verlängerung des Refraktärstadiums durch Erstickung nur auf relativen Sauerstoffmangel zurückzuführen. Das zeigt in schlagender Weise die Rolle, welche der Sauerstoff bei der Erholung nach der Ermüdung spielt.

Schon Hermann[1]) hat im Jahre 1867 gefunden und Mademoiselle Joteyko[2]) hat es in Richets Laboratorium bestätigt, daß der herausgeschnittene, durch Ermüdung vollständig unerregbar gewordene Froschmuskel in einem sauerstoffreien Medium nicht wieder erregbar wird, wohl aber, wenn ihm Sauerstoff geboten wird.

Besonders deutlich aber läßt sich mit der vorhin geschilderten Durchspülungsmethode am Frosch für die Zentra zeigen, wie eng die Wiederherstellung der Erregbarkeit von der Sauerstoffversorgung abhängig ist. Durch Strychninvergiftung wird die Erregbarkeit der sensiblen Elemente im Rückenmark so gewaltig gesteigert, daß für sie, wie Vészi[3]) nachweisen konnte, unter diesen Verhältnissen das „Alles- oder Nichts-Gesetz" gültig wird. Da die Zentra in diesem Falle immer maximale Entladungen geben, so gewinnt man auf diese Weise die günstigsten Bedingungen für die Ermüdung. Man kann sich nun an einem Strychninfrosch von der Bedeutung der Sauerstoffversorgung für die Schnelligkeit, mit der die Erregbarkeit nach Ermüdung zurückkehrt, sehr leicht überzeugen, wenn man vor der Vergiftung eine künstliche Durchspülung eingerichtet hat, und jetzt einerseits die Sauerstoffmenge, die man zuführt, andererseits die Arbeit, welche die Zentra verrichten müssen, variiert.

Spült man eine Salzlösung hindurch, die nur wenig Sauerstoff enthält, so erholen sich die Zentra nach jeder ermüdenden Reizung nur sehr langsam und unvollkommen. Es dauert nach jeder durch einen Reiz ausgelösten Reaktion immer längere Zeit, bis die Erregbarkeit so weit hergestellt ist, daß ein neuer Reiz wirksam wird. Spült man dagegen eine Salzlösung hindurch, die durch Schütteln mit Sauerstoff gesättigt ist und dauernd unter einer reinen Sauerstoffatmosphäre steht, so vollzieht sich die Erholung unvergleichlich schneller und wird vollkommener. Auf der anderen Seite: Läßt man auf den Frosch bei reichlicher Sauerstoffversorgung die Reize in längeren Intervallen einwirken,

1) Hermann, Untersuchungen über den Stoffwechsel der Muskeln, ausgehend vom Gaswechsel derselben. Berlin 1867.

2) Joteyko, La fatigue et la respiration élementaire du muscle. Paris 1896.

3) Julius Vészi, Zur Frage des „Alles- oder Nichts-Gesetzes" beim Strychninfrosch. Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1911, Bd. XII.

so stellt sich die Erregbarkeit in den Ruhepausen zwischen den Reizen immer sehnell wieder her. Reizt man den Frosch andauernd mit schnell hintereinander folgenden Reizen, so ist selbst bei reichliehster Sauerstoffzufuhr die Erregbarkeit bald völlig erloschen und nur während einer eingeschalteten Pause vermag der Sauerstoff eine Erholung zu erzielen. Indem man diese Versuche in mannigfaltiger Weise variiert, erkennt man immer deutlicher den Zusammenhang zwischen Ermüdung und Refraktärstadium.

Durch zunehmenden Sauerstoffmangel wird der Ablauf des oxydativen Zerfalls nnd die Restitutio ad integrum des lebendigen Systems naeh jedem Reiz immer mehr verlangsamt. Je weniger Sauerstoff an den Stellen, wo der Zerfall stattfindet, vorhanden ist, um so mehr verläuft der Zerfall zunächst anoxydativ, um so länger dauert es, bis die aus dem anoxydativen Zerfall hervorgegangenen Produkte nachträglich oxydiert sind. Bis das letztere geschehen ist, dauert die Erregung in langsam abnehmendem Grade an und ist die Erregbarkeit des lebendigen Systems herabgesetzt. Die Reizschwelle ist erhöht und ein Reiz von bestimmter Intensität liefert eine geringere Energieentladung als normal, weil in der Raumeinheit während der Zeiteinheit weniger Moleküle oxydativ zerfallen. Hört die Einwirkung der Reize auf, während kein neuer Sauerstoff zur Verfügung steht, so erholt sich das System nur in geringem Maße, nämlich nur so weit, wie diejenigen Produkte des anoxydativen Zerfalls (Erstickungsstoffe), welche leicht diffusibel sind, die Zelle verlassen. Eine volle Erholung des ermüdeten Systems kann nicht durch bloße Sistierung der Reize, sondern nur durch neue Zufuhr von Sauerstoff erzielt werden. Der Erregungsablauf nach einem Reiz wird dureh erneute Sauerstoffzufuhr wieder schneller, die Erregbarkeit steigt und das Refraktärstadium verkürzt sieh.

Die Sauerstoffmenge, die bei ungestörtem Ruhestoffwechsel vollständig ausreieht, die spezifische Erregbarkeit eines lebendigen Systems dauernd zu erhalten, genügt nicht mehr, wenn das System dauernd durch Reize funktionell beansprucht wird. Das Refraktärstadium wird, wenn auch nur ganz allmählich nach jeder Erregung länger und geht schließlich in dauernde Unerregbarkeit, d. h. in völlige Ermüdung über. Die Ermüdung ist nichts weiter als ein Ausdruck der durch relativen Sauerstoffmangel in die Länge gezogenen Prozesse des Refraktärstadiums.

3. Die Ermüdung des markhaltigen Nerven.

Die Erkenntnis der Tatsache, daß die Ermüdung ein durch relativen Sauerstoffmangel in die Länge gezogenes Refraktärstadium vorstellt, hat mich nun in die Lage versetzt, in Gemeinsehaft mit meinen Mitarbeitern auch für ein lebendiges Objekt, das bis dahin als unermüdbar galt, die Bedingungen der Ermüdbarkeit zu präzisieren und die typischen Ermüdungssymptome experimentell zu demonstrieren. Ich meine den markhaltigen Nerven. Nachdem ich für die nervösen Zentra im Sauerstoffmangel die Bedingung für das Zustandekommen der Ermüdung gefunden hatte, sagte ich mir, daß man beim markhaltigen Nerven auch Ermüdung erhalten müßte, wenn man ihn unter Sauerstoffmangel setzt. Indessen war bis dahin vom Nerven noch keinerlei Sauerstoff-

zehrung bekannt geworden. Es galt also zuerst festzustellen, ob der Nerv überhaupt einen oxydativen Stoffwechsel hat. Ich forderte daher Herrn H. v. BAEYER auf, diese Frage zu untersuchen. Nach langen vergeblichen Bemühungen, vollkommen reinen Stickstoff zu gewinnen, ist es uns schließlich geglückt, eine Methode zu finden, die es gestattet, Luftstickstoff in, ich möchte fast sagen, mathematisch reinem Zustande zu gewinnen. Nunmehr gelang es H. v. BAEYER[1]) zunächst den Nerven zu ersticken und durch Sauerstoffzufuhr wieder vollständig erregbar zu machen. Es zeigte sich dabei, daß der Nerv mit einer ganz winzigen Menge Sauerstoff auskommt und nur erstickt, wenn ihm jede Spur von Sauerstoff entzogen wird, und es zeigte sich ferner, daß er sich schon in weniger als einer Minute wieder erholt, wenn ihm von neuem Sauerstoff geboten wird.

Diese Versuche, die dann von FRÖHLICH[2]) weiter ausgeführt und in anderen Laboratorien von BAAS[3]), FRIK[4]), UCHTOMSKY und DERNOFF[5]) bestätigt wurden, bildeten die Basis für den Nachweis der Ermüdung des markhaltigen Nerven. Kurz darauf konnte FRÖHLICH[6]) schon die ersten Ermüdungssymptome am markhaltigen Nerven bei der Erstickung nachweisen. Er fand, daß das Refraktärstadium des Nerven, das, wie schon erwähnt, von GOTCH und BURCH (l. c.) auf etwa 0,005 Sekunden Dauer bestimmt wurde, durch Sauerstoffmangel bis auf 0,1 Sekunde verlängert werden kann, so daß Reize, die schneller als 10mal in der Sekunde aufeinander folgen, am zugehörigen Muskel nur eine einzelne Anfangszuckung hervorrufen. Das heißt: von einer Reizserie, deren Reize in kürzeren Intervallen aufeinander folgen als 0,1 Sekunde, ist nur der erste Reiz wirksam, während die folgenden in das Refraktärstadium der vorhergehenden fallen und deshalb unwirksam bleiben. Der Nerv ist durch die schnelle Folge von Reizen ermüdet. Der normale Nerv dagegen beantwortet bekanntlich selbst viel schneller aufeinander folgende Reize stets mit einer der Zahl der Reize entsprechenden rhythmischen Erregung, die im Muskel als Tetanus zum Ausdruck kommt. Mit diesem Nachweis war wiederum die Identität der Ermüdung mit der durch relativen Sauerstoffmangel bedingten Verlängerung des Refraktärstadiums bestätigt, und zugleich war die Erklärung gegeben für das analoge Verhalten, das WEDENSKY[7]) am narkotisierten Nerven

1) H. VON BAEYER, Das Sauerstoffbedürfnis des Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1903, Bd. II.

2) FR. W. FRÖHLICH, Das Sauerstoffbedürfnis des Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiologie, 1904 Bd. III.

3) K. H. BAAS, Zur Frage nach dem Sauerstoffbedürfnis des Froschnerven. Pflügers Archiv 1904, Bd. 103.

4) K. FRIK, Die Abhängigkeit der Erregbarkeit des peripherischen Nerven vom Sauerstoff. Inaugural-Dissertation, vorgelegt der medizinischen Fakultät der Universität Berlin. (Aus dem physiologischen Institut der Universität Berlin.) Berlin 1904.

5) UCHTOMSKY u. DERNOFF, Zur Frage nach dem Sauerstoffbedürfnis des Nerven. Travaux du laboratoire de Physiologie à l'Université de St. Petersburg, II. Année, 1907.

6) FR. W. FRÖHLICH, Die Ermüdung des markhaltigen Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1904, Bd. III.

7) WEDENSKY, Die fundamentalen Eigenschaften des Nerven unter Einwirkung einiger Gifte. Pflügers Archiv 1900, Bd. 82. — Erregung, Hemmung und Narkose. Pflügers Archiv 1900, Bd. 82.

beobachtet, aber weder als einen Ausdruck des verlängerten Refraktärstadiums, noch als Ermüdung des Nerven erkannt hatte.

Wieder einen Schritt weiter führten uns dann die Versuche von THÖRNER[1]), der zwei Nerven des gleichen Frosches in eine Doppelkammer brachte (Fig. 60) und beide unter völlig gleichen Bedingungen hielt, nur daß er den einen ruhen ließ, während der andere eine Zeitlang tetanisch gereizt wurde. Geschah das in Stickstoff, so sank die Erregbarkeit des gereizten Nerven stets viel schneller ab als die des ungereizten, während sich nach Sauerstoffzuleitung auch bei Fortdauer der Reizung beide wieder erholten (Fig. 61). Als Indikator für die Erregbarkeit diente in THÖRNERS Versuchen nicht die Muskelzuckung, sondern der Aktionsstrom. Hier war in augenfälligster Weise die Ermüdung des markhaltigen Nerven durch andauernde Reizung bei Sauerstoffmangel demonstriert.

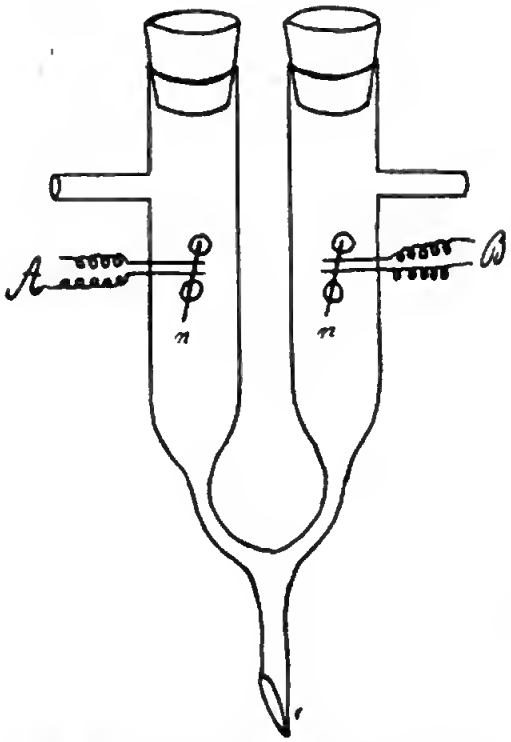


Fig. 60. Doppelkammer aus Glas für vergleichende Untersuchungen an zwei Nerven desselben Frosches. Von unten her wird das Gas zugeleitet, das durch die beiden seitlichen Rohre der Kammern wieder ausströmt. *A* und *B* sind in die Glaswand der Kammern eingeschmolzene Elektrodenpaare, *n* und *n* sind die Nerven, die durch je zwei einander gegenüberliegende und mit nasser Watte vorsichtig abgedichtete Öffnungen jeder Kammer hindurchgezogen sind. Nach THÖRNER.

Ferner gelang es aber THÖRNER[2]) auch, sogar in atmosphärischer Luft, die ersten Ermüdungszeichen durch andauernde Reizung des Nerven zu erzielen. Er erhielt dabei genau die gleichen Symptome, wie sie die Muskelermüdung charakterisieren: Eine Herabsetzung der Erregbarkeit für Einzelreize, eine Dehnung des Erregungsablaufs und eine infolge dieser Dehnung auftretende Summationsfähigkeit für Erregungen am Kapillarelektrometer bei Einwirkung tetanisierender Ströme (Fig. 62). Der Nerv wird durch die Ermüdung aus einem isobolischen System mehr und mehr in ein heterobolisches System umgewandelt, das durch schwache Reize schwächer, durch starke stärker erregt wird und schwache Erregungen summiert. Auch die

1) THÖRNER: Die Ermüdung des markhaltigen Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1908, Bd. VIII.

2) THÖRNER: Weitere Untersuchungen über die Ermüdung des markhaltigen Nerven. Die Ermüdung in Luft und die scheinbare Erregbarkeitssteigerung. Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1910, Bd. X.

Kurvenform der Erregbarkeitsänderung bei Ermüdung und Erholung des Nerven (Fig. 63) zeigt völlige Übereinstimmung mit derjenigen des Muskels.

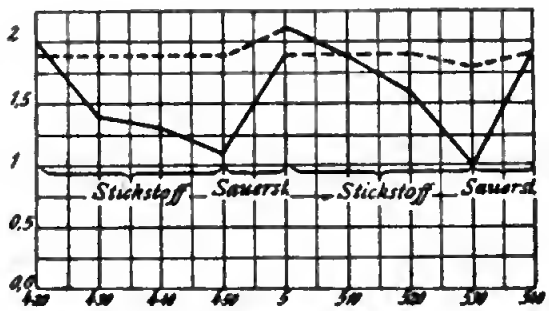


Fig. 61. Ermüdung des Nerven in Stickstoff und Erholung in Sauerstoff. Die zwei Ischiadici desselben Frosches sind durch die mit Stickstoff gefüllte Doppelkammer gezogen. Der eine wird außerhalb der Kammer faradisch gereizt, der andere bleibt in Ruhe. Alle 10 Minuten wird die faradische Reizung unterbrochen und die Erregbarkeit durch Feststellung des Reizerfolges am Kapillarelektrometer für kurze faradische Reize von bestimmter Stärke geprüft. Die Erregbarkeit sinkt in dem ruhenden Nerven gar nicht, in dem ermüdeten stark ab. Dann wird Sauerstoff durch beide Kammern geleitet. Die Erregbarkeit steigt in dem ermüdeten Nerven wieder bis nahezu zum ursprünglichen Werte an. Nunmehr wird wieder Stickstoff durch die Kammern geleitet und der bisher in Ruhe gelassene Nerv ermüdet, während der ermüdete in Ruhe bleibt. Es zeigt sich wieder der gleiche Erfolg. Schließlich wird wieder Sauerstoff zugeleitet und beide Nerven erholen sich vollständig. In den Kurven geben die Ordinaten die Werte der Ausschläge am Kapillarelektrometer für kurze faradische Ströme von bestimmter Stärke und Dauer, die Abszisse die Zeit in Abständen von 5 Minuten an. Die ausgezogene Linie bezeichnet den faradisch gereizten, die gestrichelte den ruhenden Nerven. Nach THÖRNER.

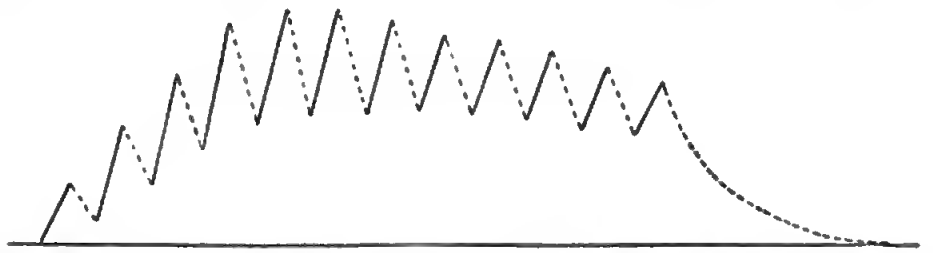


Fig. 62. Entwicklung der Summationsfähigkeit bei Ermüdung des Nerven in Luft (halbschematische Kurve). Der Nerv ist mit seiner mittleren Strecke durch eine Gaskammer gezogen, die nur mit Luft gefüllt ist. Sein zentrales, außerhalb der Kammer befindliches Ende wird abwechselnd 15 Minuten faradisch gereizt und 15 Minuten in Ruhe gelassen. Nach jeder Reizung und nach jeder Ruhepause wird die Erregbarkeit innerhalb der Kammer durch faradische Reize von stets gleicher Intensität und Dauer geprüft und die Stärke der Aktionsströme, die bei den Prüfungsreizen entstehen, am Kapillarelektrometer gemessen. Die Höhen, welche der Aktionsstrom erreicht, repräsentieren die Ordinaten der heistehenden Kurve, die Abszisse ist die Zeit. Die ausgezogenen Linien entsprechen den Zeiten der ermüdenden Reizung, die punktierten den Zeiten der Erholung. Man sieht, wie die Höhe des Aktionsstromes bei Prüfung mit dem gleichen faradischen Strome nach jeder ermüdenden Reizung anfangs immer mehr ansteigt und wie auch nach jeder folgenden Erholung bei Prüfung mit denselben Strömen die Höhe des Aktionsstromes anfangs immer mehr zunimmt. Die Aktionsströme, welche die Einzelreize des faradischen Stromes hervorbringen, summieren sich anfangs nach jeder ermüdenden Reizung sowohl wie nach jeder Erholungspause am Kapillarelektrometer zu immer größerer Höhe, bis ein Maximum erreicht ist, von dem an die Höhen allmählich wieder abnehmen. Nach Aufhören der ermüdenden Reizung verliert der Nerv seine Summationsfähigkeit nur ganz allmählich und nimmt schließlich wieder seinen normalen isobolischen Charakter an. Nach THÖRNER.

Schließlich hat THÖRNER[1]) noch nachweisen können, daß der durch andauernde tetanische Reizung in Stickstoff ermüdete Nerv sich auch

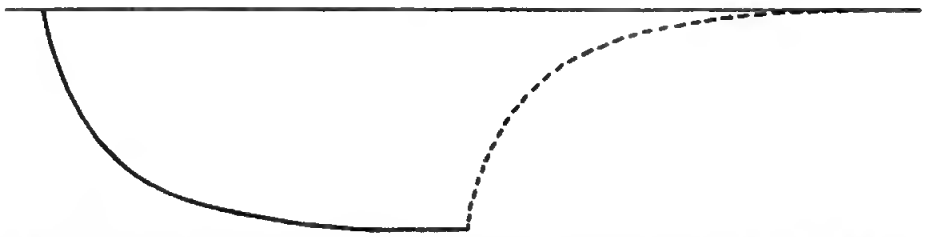


Fig. 63. Verlauf der Erregbarkeitsabnahme bei Ermüdung und der Erregbarkeitsrestitution bei Erholung des Nerven (schematische Kurve). Die Ordinatenwerte bedeuten die Höhen der Aktionsströme der Prüfungsreize, die Abszisse stellt die Zeit vor. Während der Zeit der ausgezogenen Linie dauert die ermüdende Reizung, mit dem Beginn der gestrichelten Linie hört die ermüdende Reizung auf. Die Kurve zeigt, daß mit Andauer der ermüdenden Reizung die Reizerfolge der Prüfungsreize erst schnell, dann immer langsamer abnehmen und schließlich ein Gleichgewichtsniveau erreichen, das, wie sich aus den Versuchen ergeben hat, um so tiefer liegt, je stärker die ermüdende Reizung war, so daß, wenn das Gleichgewichtsniveau durch eine schwächere faradische Ermüdungsreizung erreicht ist, dasselbe durch eine Verstärkung der ermüdenden Reizung weiter vertieft werden kann, bis sich von neuem ein Gleichgewicht hergestellt hat. Die Erholung nach dem Aufhören der ermüdenden Reizung verläuft ebenfalls anfangs schneller, dann immer langsamer, bis die Reizerfolge der Prüfungsreize allmählich wieder ihre ursprüngliche Höhe erreichen. Nach THÖRNER.

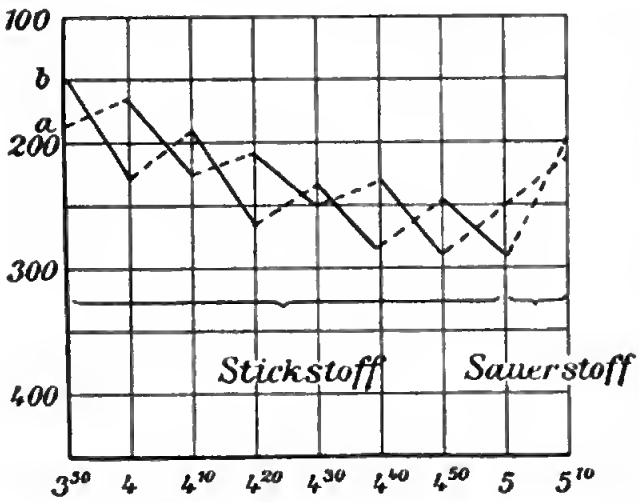


Fig. 64. Partielle Erholung des ermüdeten Nerven in reinem Stickstoff. Die zwei Ischiadici desselben Frosches sind durch die Doppelkammer (vgl. Fig. 60) gezogen, die mit Stickstoff gefüllt ist, und werden beide alternierend immer 10 Minuten gereizt und 10 Minuten in Ruhe gelassen. Schließlich wird Sauerstoff durch die Kammer gelassen. Die ausgezogenen Linien entsprechen den Zeiten der Reizung, die gestrichelten den Zeiten der Erholung. Die Ordinaten geben die Reizschwellenworte in Einheiten eines geaichten Induktoriums für Einzelinduktionsschläge an, mit denen nach jeder Ermüdungsperiode und nach jeder Ruheperiode die Erregbarkeit geprüft wird. Es zeigt sich, daß nach jeder Ermüdungsreizung die Erregbarkeit tiefer absinkt, aber nach jeder Ruhepause wieder ein wenig ansteigt, ohne aber auch nur annähernd wieder ihren normalen Wert zu erreichen. Erst nach Zufuhr von Sauerstoff tritt eine stärkere Erholung auf. Nach THÖRNER.

1) THÖRNER: Weitere Untersuchungen über die Ermüdung des markhaltigen Nerven. Die Ermüdung und die Erholung unter Ausschluß von Sauerstoff. Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1910, Bd. X.

in Stickstoff partiell erholen kann, wenn man die Reizung unterbricht, während eine vollkommene Erholung immer nur bei neuer Sauerstoffzufuhr stattfindet (Fig. 64). Diese Tatsache entspricht genau dem Verhältnis, das wir (Verworn, Lipschütz l. c.) bei der Ermüdung der nervösen Zentra gefunden haben. Sie ist der Ausdruck für die Anhäufung und Herauswaschung von Ermüdungsstoffen, deren lähmende Wirkung Ranke[1]) zuerst im ermüdeten Muskel nachgewiesen hat. Die Feststellung Thörners, daß sich der Nerv auch in einer Stickstoffatmosphäre partiell zu erholen vermag, scheint aber noch den weiteren Nachweis zu enthalten, daß unter diesen Ermüdungsstoffen sich auch gasförmige Produkte befinden. Vermutlich ist es Kohlensäure, die hier entweicht.

Durch alle diese Untersuchungen, die sich in systematischem Zusammenhange aneinander gereiht haben, ist nunmehr der Nachweis erbracht, daß der Nerv sich hinsichtlich seiner Ermüdbarkeit völlig dem allgemeinen Verhalten aller lebendigen Substanz anschließt. Seine Ermüdung ist lediglich der Ausdruck eines verlängerten Refraktärstadiums und die Verlängerung seines Refraktärstadiums bei andauernder Reizung ist, wie bei allen aëroben Substanzen, eine Folge relativen Sauerstoffmangels.

4. Zusammenfassung.

Ich fasse zum Schluß noch einmal zusammen. Ebenso wie alle lebendigen Systeme nach einer Erregung ein Refraktärstadium zeigen, in dem die Erregbarkeit herabgesetzt ist, ebenso sind auch alle lebendigen Systeme ermüdbar. Beides ist auf das engste verknüpft und beruht in letzter Hinsicht auf der Tatsache des Stoffwechsels. Ein erregender Reiz stört das Gleichgewicht des Ruhestoffwechsels, indem er bestimmte Materialien plötzlich zu gesteigertem Zerfall bringt. Während und unmittelbar nach dem Zerfall ist die Erregbarkeit herabgesetzt, weil in der Raumeinheit der lebendigen Substanz die Menge der zum Zerfall nötigen Materialien für einen folgenden Reiz vermindert, die Menge der lähmenden Zerfallsprodukte gesteigert ist. Das ist das Refraktärstadium. Durch die Selbststeuerung des Stoffwechsels stellt sich nach jeder Erregung das ursprüngliche Stoffwechselgleichgewicht auf Grund des Prinzips chemischer Gleichgewichtszustände wieder her. Daher steigt die Erregbarkeit in dem Maße, wie das geschieht, d. h. in der Form einer logarithmischen Kurve bis zum spezifischen Erregbarkeitsgrade des betreffenden Systems wieder an. Das Refraktärstadium weicht der normalen Erregbarkeit. Werden die Prozesse des Zerfalls und der Selbststeuerung verzögert, sei es durch Mangel an den zum Zerfall nötigen Stoffen, sei es durch Anhäufung der lähmenden Zerfallsprodukte, so wird das Refraktärstadium verlängert und der Reizerfolg für jede weitere Reizung vermindert, d. h. das System ermüdet. Bei sämtlichen aëroben Organismen entspringt die Verzögerung des Erregungsablaufs und der Selbststeuerung unter der andauernden Einwirkung von Reizen dem relativen Sauerstoffmangel. Die Prozesse des oxydativen Zerfalls werden durch relativen Sauerstoffmangel mehr und mehr verlangsamt und eingeschränkt

1) Ranke, Untersuchungen über die chemischen Bedingungen der Ermüdung des Muskels. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1863 u. 1864.

nnd gehen allmählich in den anoxydativen Zerfall über. Die Produkte der unvollkommenen Oxydation und des anoxydativen Zerfalls häufen sich an. Beide Momente vermindern die Größe des Reizerfolges nach jeder Reizung. So führt der Sauerstoffmangel zu verminderter Leistung. Bei den anaëroben Organismen werden es natürlich andere Stoffe sein, deren relativer Mangel Refraktärzustände und Ermüdungssymptome hervorbringt. Indessen die Ermüdung anaërober Systeme ist bisher noch nicht untersucht. Wir schreiten eben in der Physiologie nur sehr bedächtig und schrittweise vorwärts, und, wie in jeder Forschung, bedeutet eine neue Erkenntnis wieder ein neues Problem. Darin liegt der unversiegbare Reiz unserer wissenschaftlichen Arbeit.

VIII. Die Interferenz von Reizwirkungen.

Inhalt: A. Beispiele für die Interferenz von Reizwirkungen an einzelligen Organismen, p. 183. — B. Die allgemeinen Typen der Interferenz von Reizwirkungen, p. 190. — 1. Homotope nnd heterotope Interferenz, p. 190. — 2. Summation und Hemmung von Erregungen, p. 191. — C. Die Analyse der Interferenzwirkungen von zwei Einzelreizen, p. 196. — 1. Die Interferenz einer Erregung und einer Lähmung, p. 196. — 2. Die Interferenz von zwei Lähmungen, p. 197. — 3. Die Interferenz von zwei Erregungen, p. 197. — D. Die Analyse der Interferenzwirkungen von Reizserien, p. 204. — 1. Die Interferenz der Einzelreize einer Serie, p. 205. — a) Das allgemeine Schema der Genese von Summationen und Hemmungen, p. 205. — b) Die Genese der Snmmation von Erregungen, p. 207. — c) Die Genese der tonischen Erregungen, p. 209. — d) Die Genese der Hemmungen, p. 210. — 2. Die Interferenz von zwei Reizserien, p. 211. — 3. Das Verhalten isobolischer Systeme gegen rhythmische Reizserien, p. 221. — E. Zusammenfassung, p. 226.

Zunächst hat die Mechanik des einzelnen Erregungsablaufs im Vordergrund unserer Betrachtungen gestanden. Allein schon die Genese der Ermüdung hat uns mit Wirkungen bekannt gemacht, die aus der häufigen Wiederkehr eines erregenden Reizes resultieren. Dabei handelte es sich um die Folgen einer Interferenz der einzelnen Erregungen. Aber die Ermüdung ist nur ein einzelner Fall solcher Interferenz. Das Gebiet der Interferenzwirkungen von Reizen ist viel größer.

Jede Zelle eines größeren Organismus und nicht weniger jede einzeln lebende Zelle ist der Spielball mannigfaltiger Reize. Da ist es ein ganz gewöhnlicher Fall, daß die Wirkungen von zwei Reizen im Zellkörper miteinander interferieren. Je nach der spezifischen Reaktionsweise der Zelle, je nach der Qualität, Intensität, Form und Dauer der interferierenden Reize entspringt daraus eine unabsehbare Mannigfaltigkeit von Wirkungen. Zum Teil ergeben sich die Interferenzwirkungen in leicht verständlicher Weise aus der speziellen Wirkung jedes einzelnen Reizes. Zum Teil aber werden durch den einen Reiz die spezifischen Reaktionen, die der andere hervorruft, in auffallender Weise abgeändert. Die Beobachtungen an der freilebenden Zelle mögen zunächst eine Reihe von typischen Beispielen solcher Interferenzwirkungen liefern.

A. Beispiele für die Interferenz von Reizwirkungen an einzelligen Organismen.

Wenn man durch einige Tropfen einer Kultur von Paramaecien, die man zwischen die parallelen Tonleistenelektroden eines Objekt-

trägerkästchens[1]) gebracht hat, einen konstanten Strom von etwa 0,2 Milliampère hindurchschickt, so schwimmen die Infusorien bei Zimmertemperatur mit einer durchschnittlichen Geschwindigkeit von etwa 1—1,4 mm pro Sekunde nach dem negativen Pol (Fig. 65). Erhöht man die Temperatur, so wird die galvanotaktische Schwimmgeschwindigkeit beschleunigt. Der galvanische und der thermische Reiz interferieren hier miteinander, so daß die Reaktion auf den galvanischen Reiz durch den thermischen gesteigert wird. Diese Summation der Erregung ist auf Grund der allgemeinen Temperaturregel VAN'T HOFFS ohne weiteres verständlich.

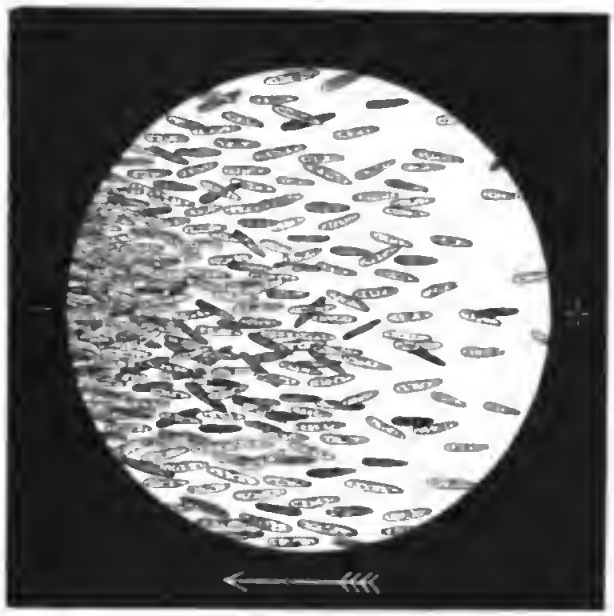


Fig. 65. Galvanotaxis von Paramaecium. Im Gesichtsfelde befinden sich zahlreiche Individuen von Paramaecium. Das Wasser wird von einem konstanten Strom durchflossen, dessen anodischer Pol rechts, dessen kathodischer Pol links liegt. Die Infusorien schwimmen in dicht gedrängten Scharen von der Anode zur Kathode hinüber.

Durchströmt man andererseits die Paramaecien statt in ihrer Kulturflüssigkeit in einer schwachen Alkohollösung von 1,0 %, so ist, wie NAGAI[2]) gezeigt hat, die galvanotaktische Schwimmgeschwindigkeit beträchtlich verringert. Auch diese Interferenzwirkung zwi-

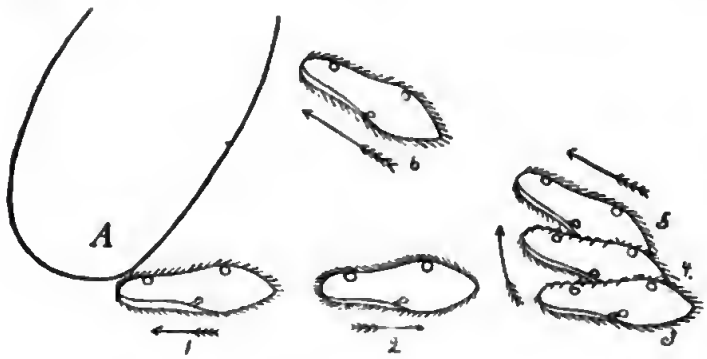


Fig. 66. Reaction von Paramaecium beim Anschwimmen an einen festen Körper in sechs aufeinanderfolgenden Bewegungsstadien. *A* der feste Körper. Die Pfeile geben die Schwimmrichtung des Paramaeciums an. Nach JENNINGS.

1) MAX VERWORN, Die polare Erregung der Protisten durch den galvanischen Strom. Pflügers Archiv 1889, Bd. 45, p. 7.

2) NAGAI, Der Einfluß verschiedener Narkotika, Gase und Salze auf die Schwimmgeschwindigkeit von Paramaecium. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1907, Bd. VI.

schen dem galvanischen und dem chemischen Reiz ist aus der lähmenden Wirkung des letzteren noch leicht zu verstehen.

Schwieriger liegt schon der folgende Fall. Das Vorwärtsschwimmen von Paramaecium beruht darauf, daß die einzelne Wimper des Körpers stärker nach hinten als nach vorn schlägt. Stößt ein Paramaecium beim schnellen Vorwärtsschwimmen mit dem Vorderende seines Körpers an einen festen Gegenstand im Wasser an, so zuckt es unter seitlicher Ablenkung von seiner Schwimmrichtung zurück, indem die Wimpern einen plötzlichen kräftigen Schlag nach vorn ausführen. Durch diesen Reaktionsmechanismus entfernt sich das Paramaecium momentan von dem im Wege stehenden Hindernis und schwimmt in anderer Richtung weiter (Fig. 66). Der starke mechanische Reiz des Anstoßens führt also zu einem Zurückschwimmen von dem Hindernis. Ganz anders ist der Erfolg bei einer leisen Berührung. Streift ein Paramaecium bei langsamem Schwimmen irgendeinen Gegenstand im Wasser nur leise mit dem Vorderende seines Körpers, so tritt kein Zurückzucken ein. Das Infusorium verharrt unter geeigneten Bedingungen in Berührung mit dem Gegenstand, indem die direkt den Gegenstand streifenden und ebenso die abwärts von ihnen nach dem hinteren Körperende gelegenen Wimpern in ihrer rhythmischen Tätigkeit mehr oder weniger stark gehemmt werden. Der Grad dieser Hemmung, den der schwache mechanische Reiz hervorruft, kann sehr verschieden sein. Häufig stehen die Wimpern des ganzen Körpers plötzlich still (Fig. 67 *A*). Häufig beschränkt sich der Stillstand nur auf die Wimpern der vorderen Körperregion oder der einen Seite, während die der hinteren Region oder der anderen Körperseite noch mit geringer Amplitude nach hinten schlagen (Fig. 67 *B*) oder in ungeordnete schwache Tätigkeit verfallen. In allen Fällen bleibt das Infusorium in Berührung mit dem Gegenstande im Wasser still liegen und nicht selten sammeln sich auf diese Weise zahlreiche Individuen um Schlammteilchen, Detritusmassen, Pflanzen-

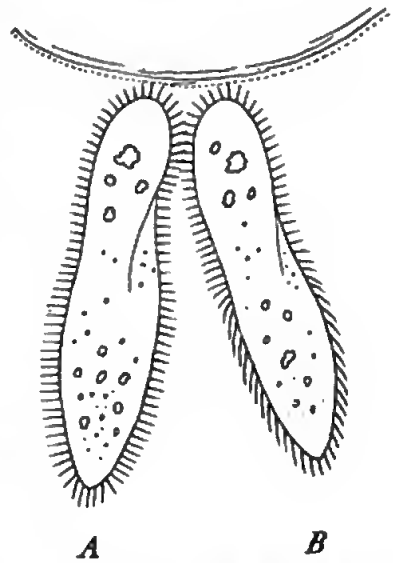


Fig. 67. Positive Thigmotaxis von Paramaecium. Zwei Individuen liegen mit ihrem Vorderende in Berührung mit einem festen Körper im Wasser. Bei dem Individuum *A* stehen die Wimpern des ganzen Körpers still. Bei dem Individuum *B* sind nur die Wimpern des vorderen Körperteils gehemmt, während die des hinteren Körperendes noch schlagen.

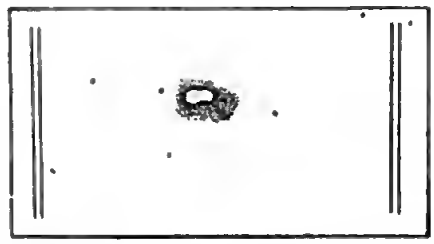


Fig. 68. Thigmotaktische Ansammlung von Paramaecien um ein Stück Fließpapier unter dem Deckglase. Nach JENNINGS.

fasern usw. im Wasser an (Fig. 68). Also die rhythmische Wimpertätigkeit des Paramaeciums, die ihre normalen Erregungsimpulse vom Ektoplasma des Zellkörpers erhält, interferiert mit starken mechanischen Reizen so, daß eine negative Thigmotaxis, mit schwachen mechanischen Reizen gerade umgekehrt so, daß eine positive Thigmotaxis eintritt. Hier zeigt sich bereits eine Beziehung zwischen der Intensität des einen Reizes und der Art und Weise, wie seine Wirkung mit einer bestehenden Erregung interferiert.

Wie stark die hemmende Wirkung eines schwachen Berührungsreizes für andere Erregungen sein kann, sieht man aber erst, wenn man die positive Thigmotaxis mit der Wirkung thermischer oder galvanischer Reize interferieren läßt. Jennings[1]) und besonders Pütter[2]) haben auf meinen Wunsch meine ersten Beobachtungen

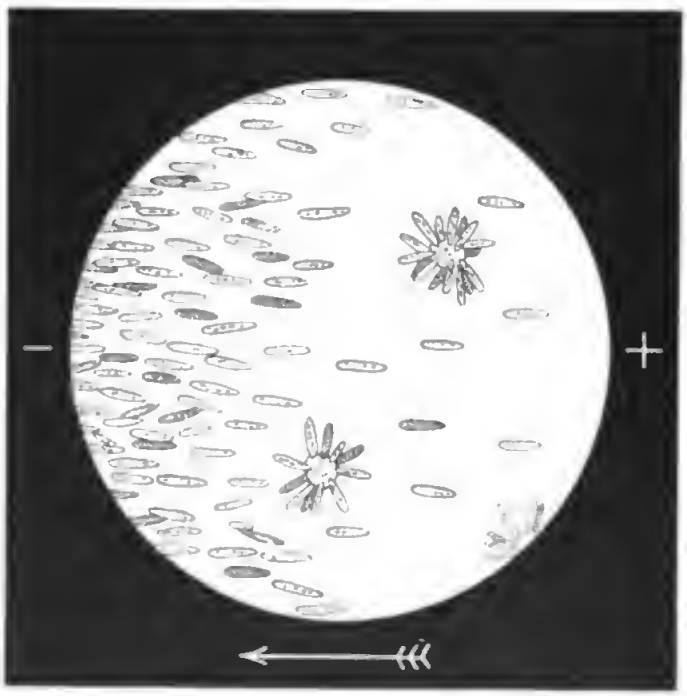


Fig. 69. Interferenz von Galvanotaxis und Thigmotaxis bei Paramaecium. Im Gesichtsfelde des Präparates befinden sich zahlreiche Paramaecien. Es ist ein konstanter galvanischer Strom geschlossen, der in der Richtung des Pfeiles die Flüssigkeit durchströmt. Alle frei beweglichen Individuen schwimmen galvanotaktisch zur Kathode, alle thigmotaktisch an Schlammpartikeln festliegenden Individuen bleiben von dem galvanischen Reiz in ihrem Verhalten vollkommen unberührt.

darüber in umfangreicher Weise fortgesetzt und ergänzt, so daß wir eine ziemlich weitgehende Analyse dieser interessanten Interferenzwirkungen gewonnen haben. Läßt man auf frei schwimmende Paramaecien eine allmählich mehr und mehr steigende Temperatur einwirken, so werden die Bewegungen der Infusorien mit zunehmender Temperatur immer lebhafter. Bei 30° haben sie bereits eine rasende Geschwindigkeit und bei 37° C etwa erreicht die Erregung ihr Maximum. Macht man das gleiche Experiment mit Paramaecien, die thigmotaktisch

1) Herbert S. Jennings, Studies on reactions to stimuli in unicellular organisms. I. Reactions to chemical, osmotic and mechanical stimuli in the ciliate Infusoria. Journ. of Physiol. 1897, Vol. XXI.

2) Pütter, Studien über Thigmotaxis bei Protisten. Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt., 1900, Suppl.

an irgendwelchen festen Teilchen, z. B. an Detritusteilchen oder Fließpapierfasern im Wasser sich festgelegt haben, so kann man die Temperatur bis über 30° steigern, ohne daß eine bemerkenswerte Wirkung sich zeigt. Die Infusorien bleiben dauernd in Kontakt mit den festen Partikeln. Erst wenn die Temperatur auf etwa 37° gestiegen ist, lösen sie sich aus ihrem Kontakt los und stürmen rasend durch das Wasser[1]). Hat man in einem Objektträgerkästchen einige Tropfen mit Paramaecien, von denen die einen frei umher schwimmen, während die anderen thigmotaktisch um Schlammteilchen herum still liegen, und schließt man nun einen konstanten Strom von etwa 0,2 Milliampère, so eilen die freischwimmenden Individuen alle nach der Kathode, die thigmotaktisch still liegenden dagegen zeigen keinerlei Reaktion auf den Strom (Fig. 69). Man kann jetzt die Stromintensität ganz beträchtlich steigern, ohne daß die thigmotaktischen Individuen sich von ihrer Berührungsstelle trennten. Dabei zeigt sich wohl deutlich hin und wieder die typische Beeinflussung des Wimperschlags durch starke Ströme an den thigmotaktisch liegenden Individuen, aber die Hemmung durch den Kontaktreiz behält doch die Oberhand über die erregende Wirkung des Stromes, so daß es nicht zu einer Loslösung von der Kontaktstelle kommt. Erst bei sehr starken Strömen wird die Erregung so groß, daß sich die Infusorien von der Berührungsstelle trennen und dann geradeswegs auf die Kathode losschwimmen. Bei der Interferenz zwischen leisem Kontaktreiz einerseits und thermischem oder galvanischem Reiz andererseits vermag also die hemmende Wirkung des ersteren selbst verhältnismäßig starke Erregungen der letzteren vollkommen zu unterdrücken.

Noch komplizierter und auffälliger ist aber schließlich der folgende Fall von Interferenz zwischen Thigmotaxis und Galvanotaxis. Die hypotrichen Infusorien, wie Stylonychia, Urostyla, Oxytricha usw., haben eine ungemein weitgehende morphologische und funktionelle Differenzierung ihrer Wimpern. So besitzt z. B. Stylonychia (Fig. 70) eine bogenförmige Peristomwimperreihe *a*, welche die Nahrung herbeistrudelt, sodann eine Anzahl Laufwimpern an der Bauchfläche *b* und b_1, mit denen sie an den Gegenständen im Wasser umherläuft, ferner zu beiden Seiten eine Reihe Randwimpern *c*, die beim freien Schwimmen die vorwärtstreibende Komponente bilden, während die Peristomwimpern dabei die Komponente vorstellen, welche die schraubenförmige Achsendrehung bedingt, sie besitzt ferner eigene Sprungwimpern d_1 und d_2, die ein Rückwärtsspringen ermöglichen und schließlich noch Schwanzwimpern *e*, die wahrscheinlich der Bremsung und Steuerung dienen. Den gewöhnlichen Bewegungsmodus der hypotrichen Infusorien stellt das Laufen vor, wobei sie mit den Laufwimpern die Oberflächen der Körper berühren. Ihr Laufen beruht also auf posi-

1) Der Temperaturgrad, bei welchem die thigmotaktisch festliegenden Paramaecien sich loslösen und frei umherschwimmen, ist übrigens nicht konstant, sondern kann innerhalb weiter Grenzen variieren, je nachdem die Infusorien vorher einige Zeit unter höherer oder niedrigerer Temperatur gehalten wurden. Er liegt viel niedriger bei Infusorien, die einige Stunden kühl, viel höher bei solchen, die warm gehalten wurden. Diese interessante Gewöhnung hat sich aus Untersuchungen ergeben, die Dr. Elrington kürzlich im Bonner physiologischen Institut ausgeführt hat und die demnächst publiziert werden sollen.

tiver Thigmotaxis der Laufwimpern. Dabei besteht gleichzeitig eine Hemmung der Seiten- und Randwimpern. Werden die Infusorien durch Reize erregt, so schlagen die Sprungwimpern ruckweise, der Körper löst sich von der Berührung mit der Unterlage, auf der er lief, los und geht zum freien Schwimmen über, wobei die Seitenwimpern und Peristomwimpern in der genannten Weise wirken. Ich habe nun die auffallende Beobachtung gemacht, daß die hypotrichen Infusorien sich gegen den galvanischen Strom total verschieden verhalten, je nachdem sie frei schwimmen oder auf der Unterlage laufen. Hat man z. B. einige Tropfen Wasser mit zahlreichen Stylonychien oder Urostylen (Fig. 71) im Objektträgerkästchen, so beginnen bei der Schließung eines konstanten Stromes sämtliche Individuen, welche frei schwimmen, unter schraubenförmigen Achsendrehungen gerade auf die Kathode hin zu steuern,

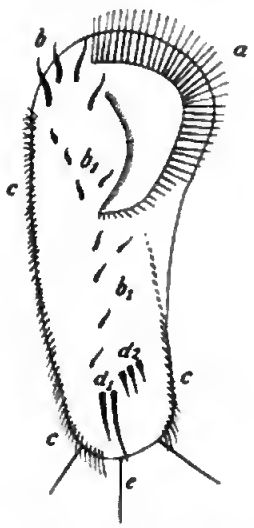


Fig. 70. Stylonychia mytilus im Umriß. Der mikroskopische Zellkörper hat eine große Anzahl morphologisch und funktionell differenzierter Wimpern. *a* Peristomwimpern, *b* und b_1 Laufwimpern der Bauchfläche, *c* Randwimpern, d_1 und d_2 Sprungwimpern, *e* Schwanzwimpern. Nach Pütter.

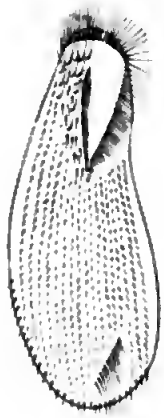


Fig. 71. Urostyla grandis im Umriß. Die Wimperdifferenzierung entspricht im wesentlichen der von Stylonychia, nur sind noch lange Reihen von Bauchwimpern vorhanden, während die Randwimpern auf den hinteren Teil des Körpers beschränkt sind und die Schwanzwimpern fehlen.

genau wie Paramaecium. Dagegen machen sämtliche auf dem Boden des Objektträgers thigmotaktisch umherlaufende Individuen bei Schließung des Stromes momentan eine kurze Wendung und stellen sich mit ihrer Längsachse quer zur Richtung des Stromes, so daß ihr Peristomrand nach der Kathode gerichtet ist. In dieser Achsenstellung stehen sie still oder laufen sie ruckweise durch das Gesichtsfeld (Fig. 72). Beim Öffnen des Stromes zucken alle Individuen rückwärts und verteilen sich wieder laufend und schwimmend nach allen Richtungen im Wasser. Geht während der Dauer des Stromes ein Individuum aus dem Schwimmen zum Laufen über, so ändert es momentan in entsprechender Weise seine Achsenstellung und ebenso umgekehrt. Die Thigmotaxis ändert

also das galvanotaktische Schwimmen in ganz charakteristischer Weise ab. Es resultiert aus der Interferenz von Thigmotaxis und Galvanotaxis das Laufen in transversaler Richtung zum Strome. Dieses merkwürdige Verhalten ist von PÜTTER[1]) hinsichtlich des Mechanismus seines Zustandekommens durch eine genauere Untersuchung der Wimpertätigkeit aufgeklärt worden. Das freie galvanotaktische Schwimmen nach der Kathode beruht auf dem gleichen Prinzip wie alle kathodische Galvanotaxis[2]). Infolge der erregenden Wirkung der Anode muß sich der Zellkörper so einstellen, daß die Randwimpern, welche hauptsächlich die Lokomotion beim freien Schwimmen besorgen, auf beiden Seiten gleich stark an der anodischen Körperhälfte erregt werden. Nur in dieser Lage des Körpers kann ein Geradeausschwimmen stattfinden, da bei jeder unsymmetrischen Erregung der Randwimpern sofort eine Wendung entstehen müßte, die automatisch wieder zur Rückkehr in diese Einstellung der Längsachse zurückführen würde. Die Peristomwimpern

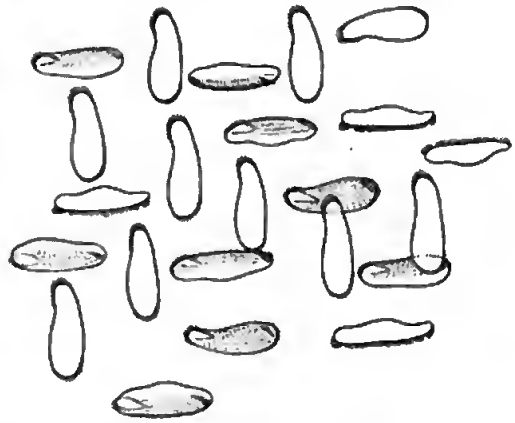


Fig. 72. Interferenz von Thigmotaxis und Galvanotaxis bei Urostyla. Im Wasser, das mit einem konstanten Strome durchströmt wird, befinden sich zahlreiche Urostylen. Diejenigen Individuen, welche frei schwimmen, bewegen sich unter Drehung um ihre Längsachse gerade auf die Kathode zu. Diejenigen Individuen, welche auf dem Boden thigmotaktisch stehen, richten ihre Längsachse sämtlich so, daß sie mit der Längsachse quer zur Stromesrichtung stehen und daß ihr Peristomrand nach der Kathode gewandt ist.

vermitteln die schraubenförmige Achsendrehung beim freien Schwimmen. So muß das freischwimmende Individuum mit eisernem Zwang auf die Kathode hinsteuern. Bei den thigmotaktisch laufenden Individuen dagegen ist die Tätigkeit der Randwimpern gehemmt. Hier besorgen die Peristomwimpern und die Laufwimpern die Achseneinstellung. Da die Peristomwimpern durch ihre Tätigkeit beim Gehen oder Laufen eine Drehung des Körpers um eine Vertikalachse nach der dem Peristom gegenüberliegenden Körperseite herbeiführen, so kann sich der Körper nur in derjenigen Achseneinstellung halten, in der die Peristomwimpern am wenigsten erregt werden. Das ist aber nur der Fall, wenn die Längsachse des Körpers transversal zur Stromrichtung steht, so daß das Peristom nach der Kathode hin liegt, denn von der Anode geht die erregende Wirkung aus. Daß die Infusorien nicht über diese transversale Achseneinstellung mit ihrer Drehung nach der Anode hinausgehen, dafür sorgen die vorderen Laufwimpern, die bei jeder weiteren Drehung nach der Anode hin stärker erregt werden und eine Drehung im entgegengesetzten Sinne vermitteln. Die transversale Achseneinstellung

1) PÜTTER, l. c.
2) MAX VERWORN, Allgemeine Physiologie, V. Aufl. Jena 1909.

ist also die Resultante aus einem Antagonismus zwischen Peristomwimpern und vorderen Laufwimpern. So entsteht die eigentümliche Zwangsstellung der thigmotaktisch laufenden Individuen als eine komplizierte Wirkung der Interferenz zwischen taktilem und galvanischem Reiz.

B. Die allgemeinen Typen der Interferenz von Reizwirkungen.

Die eben betrachteten Fälle liefern uns einige Beispiele von Interferenzwirkungen verschiedener Reize an der einzelnen Zelle. Sie zeigen uns teilweise ziemlich einfache, teilweise aber schon recht komplizierte Verhältnisse. Es muß daher für die Gewinnung eines allgemeinen Verständnisses der Interferenzwirkungen unsere Aufgabe sein, die elementaren Gesetzmäßigkeiten aus den komplexen Wirkungen und die allgemeinen Faktoren aus den speziellen Verhältnissen herauszuschälen, welche die sämtlichen Interferenzwirkungen beherrschen. In dieser Beziehung liefern uns die genannten Beispiele bereits sämtliche prinzipiellen Momente, die für eine erste Orientierung nötig sind.

1. Homotope und heterotope Interferenz.

Bei den einfachen Fällen, in denen für einen galvanischen Reiz eine Erregbarkeitssteigerung durch Temperaturerhöhung und andererseits eine Erregbarkeitsherabsetzung durch Alkohol entsteht, kommt die Interferenz beider Einwirkungen dadurch zustande, daß der Angriffsort beider Reize in dem System, an dem wir die Interferenzwirkungen beobachten, der gleiche ist. Der konstante Strom wirkt auf Teile der Infusorienzelle, auf welche auch die Temperatursteigerung und die Wärme wirken. Wir haben hier eine echte, oder, wie ich sie nennen möchte, eine „homotope Interferenz" vor uns, denn zu einer echten Interferenz gehört die Bedingung des gemeinschaftlichen Angriffspunktes beider Reize.

Im Gegensatz zu diesen Fällen steht das letzte Beispiel der Interferenz von Thigmotaxis und Galvanotaxis bei hypotrichen Infusorien. Hier kommt das Resultat der Interferenz, die eigentümliche Achseneinstellung des Zellkörpers dadurch zustande, daß der galvanische Reiz zum Teil ganz andere Elemente des Systems trifft als der mechanische. Die Umdrehung einer auf der Unterlage laufenden Stylonychia oder Urostyla, die bei der Schließung des Stromes zufällig mit dem Vorderteil des Körpers nach der Anode hin gerichtet war, ist die Folge einer Erregung der Peristomwimpern durch den anodischen Pol. Der mechanische Berührungsreiz dagegen wirkt auf die Laufwimpern und auf die Seitenwimpern ein. Erst bei einer Drehung des Vorderteils nach der Anode hin würde der galvanische Reiz auch die vorderen Laufwimpern treffen und dadurch der Hindrehung nach der Anode kompensatorisch entgegenwirken. Hier haben wir also in der eigentümlichen Achseneinstellung des Zellkörpers den Ausdruck einer nur scheinbaren oder, wie ich sie lieber nennen möchte, einer „heterotopen Interferenz" vor uns, bei der die beiden Reize gar nicht eigentlich an ihrem speziellen Angriffspunkt interferieren, sondern nur insofern den Enderfolg beein-

flussen, als das Verhalten des gesamten Systems abhängig ist von dem Verhalten seiner einzelnen Teile. Solche heterotope Interferenz ist besonders bei dem Zustandekommen der Bewegungen lebendiger Systeme ein wichtiger Faktor. Die Lokomotion der Tiere und speziell ihre Richtung ist zum Teil ein Ausdruck heterotoper Interferenz von Reizwirkungen. Zugleich spielt allerdings speziell bei der Koordination der Bewegungen auf nervösem Wege auch hier die homotope Interferenz eine fundamentale Rolle und ist nicht selten mit heterotoper Interferenz kombiniert.

So anziehend nun auch die mechanische Analyse von Lokomotionsformen ist, die auf heterotopen Interferenzwirkungen beruhen, so müssen wir diese doch hier von der weiteren Betrachtung ausscheiden, denn sie gehört mehr in das Gebiet der speziellen Physiologie. An dieser Stelle handelt es sich dagegen um die Frage der allgemeinen Physiologie, was geschieht, wenn zwei Reizwirkungen gleichzeitig am selben Orte interferieren. Bei der heterotopen Interferenz ist die lokale Wirkung jedes Reizes die gleiche, als ob der Reiz einzeln einwirkte. Bei der homotopen Interferenz beeinflussen sich die interferierenden Reizwirkungen am Orte ihrer Wirkung gegenseitig.

2. Summation und Hemmung von Erregungen.

Auch für die homotope Interferenz zeigen uns die angeführten Beispiele bereits die beiden Haupttypen, denen sich die ganze Mannigfaltigkeit der Interferenzwirkungen unterordnen läßt. Der eine Typus besteht in der Summation beider Reizwirkungen. Die Erregung, die der galvanische Reiz bei Paramaecium hervorruft, summiert sich zu der Erregung, welche die Wärme erzeugt. Der andere Typus besteht in der Hemmung der einen Reizwirkung durch die andere. Die Lähmung, die der Alkohol bei dem Paramaecium hervorbringt, schwächt die Erregung, die der galvanische Strom erzeugt.

Erscheint die Genese dieser beiden Haupttypen von Interferenzwirkungen in den angeführten Beispielen verhältnismäßig einfach, so gestalten sich die Verhältnisse in anderen Fällen doch außerordentlich kompliziert. Namentlich hat das große Gebiet der nervösen Hemmungsvorgänge, das im Geschehen des Nervensystems eine so fundamentale Rolle spielt, der physiologischen Forschung bis vor wenigen Jahren die größten Schwierigkeiten bereitet. Die Tatsache, daß die durch einen Reiz in einer Ganglienzelle unterhaltene Erregung durch einen anderen erregenden Reiz gehemmt werden kann oder daß der Eintritt einer Erregung in einer Ganglienzelle durch einen erregenden Reiz verhindert werden kann, ist in der Tat nicht ohne weiteres verständlich. Das Problem, wie zwei miteinander interferierende Erregungen sich gegenseitig hemmen können, hat daher seit langer Zeit verschiedenartige Erklärungsversuche hervorgerufen.

Es ist ein interessanter Fall in der Geschichte der Physiologie, daß der erste dieser Erklärungsversuche bereits dem Prinzip der Hemmungsvorgänge ganz nahe auf den Fersen war, daß aber sein Urheber den lange Zeit verfolgten Weg als einen Irrweg wieder aufgab. Schiff[1])

1) M. Schiff, Lehrbuch der Physiologie des Menschen, Bd. I. Lahr 1858.

hat schon im Jahre 1858 die Hemmungsvorgänge als einen Ausdruck der Erschöpfung zu deuten versucht und diese Auffassung lange Zeit mit Zähigkeit vertreten, bis er endlich 25 Jahre später diese Auffassung in einer Abhandlung, die er „Abschied von der Erschöpfungstheorie“[1]) nannte, selbst als unhaltbar verwarf.

Unter den anderen Versuchen, die inzwischen unternommen wurden, den Mechanismus der Hemmungsvorgänge aufzuklären, hat nur der von GASKELL[2]), HERING[3]) und MELTZER[4]) weitere Beobachtung gefunden. Ihre Theorie stützt sich auf die Tatsache der beiden Stoffwechselphasen und nimmt an, daß die Hemmung im Gegensatz zum dissimilatorischen Erregungsvorgang auf einer Steigerung der assimilatorischen Prozesse durch den Reiz beruht. Der von GASKELL beobachtete Umstand, daß bei Reizung des Herzvagus, also eines typischen Hemmungsnerven, am Schildkrötenherzen eine positive Schwankung des Muskelstromes auftritt, während bei Reizung motorischer Nerven am zugehörigen Muskel stets eine negative Schwankung des Demarkationsstromes entsteht, diente GASKELL dabei als Hauptargument. Ich muß gestehen, daß mir selbst anfangs diese Auffassung der Hemmungsvorgänge vom Standpunkte unserer allgemeinen Anschauungen über die Vorgänge in der lebendigen Substanz sehr einleuchtend erschien, und daß ich mich derselben auch noch in meinem Vortrage über „Erregung und Lähmung“ auf der Frankfurter Naturforscherversammlung angeschlossen habe[5]). Ich habe deshalb versucht, für diese Theorie experimentelle Stützen zu gewinnen, indem ich prüfen wollte, ob bei einer Steigerung der assimilatorischen Prozesse durch einen Reiz während der Dauer des Überwiegens der Assimilation über die Dissimilationsphase eine Herabsetzung der spezifischen Erregbarkeit zu beobachten ist. Zu diesem Zwecke sah ich mich nach Fällen um, in denen ein Reiz die assimilatorischen Prozesse eines im Stoffwechselgleichgewicht befindlichen Systems primär, und zwar, wie es bei den Hemmungsvorgängen der Fall sein müßte, momentan steigert. Ich war daher sehr enttäuscht, als ich mich nach jahrelangem Suchen mehr und mehr überzeugen mußte, daß sich solche Fälle überhaupt nicht auffinden lassen. Es gibt nur eine einzige Art von Reizen, von denen wir mit Bestimmtheit sagen können, daß sie primär die assimilatorischen Prozesse steigern, das ist die Vermehrung der Nahrungszufuhr. Aber hierbei tritt die Steigerung der Assimilationsprozesse niemals momentan ein und ist stets so außerordentlich gering, daß sie sich nur im Laufe längerer Zeit überhaupt nachweisen läßt. Dieses völlig negative Ergebnis meines Suchens hat mir daher immer wachsende Bedenken erweckt gegen die Assimilationshypothese der Hemmungsvorgänge. Vor allem erschien mir die Er-

1) M. SCHIFF, Altes und Neues über Herznerven. MOLESCHOTTS Untersuchungen zur Naturlehre des Menschen und der Tiere, Bd. I, 1875.

2) GASKELL, On the innervation of the heart with especial reference to the heart of the tortoise. Journ. of Physiol. 1884. Vol. IV.

3) EWALD HERING, Zur Theorie der Vorgänge in der lebendigen Substanz. Lotos, Bd. IX. Prag 1888.

4) MELTZER, Inhibition. New York Medical Journal 1899.

5) MAX VERWORN, Erregung und Lähmung. Vortrag gehalten in der allgemeinen Sitzung der Gesellschaft Deutscher Naturf. u. Ärzte zu Frankfurt a. M. 1896. Verhandl. der Gesellsch. Deutscher Naturf. u. Ärzte 1896.

klärung der Hemmungsprozesse im Nervensystem nicht mehr möglich auf Grund dieser Hypothese. Ich suchte also speziell für die nervösen Hemmungsprozesse nach einem anderen Erklärungsprinzip.

Wenn die Steigerung der funktionellen Energieproduktion durch einen Reiz auf einer dissimilatorischen Erregung beruht, so ist man zweifellos berechtigt, die Herabsetzung der funktionellen Energieproduktion als den Ausdruck eines dem dissimilatorischen Erregungsvorgange antagonistischen Vorganges aufzufassen. In diesem Gedanken steht die GASKELL-HERINGsche Hemmungshypothese noch durchaus auf einer einwandsfreien Grundlage. Wenn aber die HERING-GASKELLsche Hypothese den Antagonismus darin erblickt, daß sie der dissimilatorischen Erregung die assimilatorische Erregung gegenüberstellt, so darf nicht übersehen werden, daß dieser Antagonismus nicht der einzige mögliche ist, sondern daß auch ein zweiter Antagonismus denkbar ist, bei dem der dissimilatorischen Erregung die dissimilatorische Lähmung entgegensteht[1]). Der Antagonismus braucht ja nicht auf dem Gegensatz der beiden Stoffwechselphasen zu beruhen, sondern er kann auch in der entgegengesetzten Richtung liegen, nach der ein und dieselbe Stoffwechselphase durch beide Reize beeinflußt wird. Wenn also die Hypothese, daß die Hemmungsvorgänge durch assimilatorische Erregung zustande kommen, auf unüberwindliche Schwierigkeiten stößt, so muß die andere Möglichkeit erwogen werden, ob sie nicht vielmehr auf dissimilatorischer Lähmung beruhen.

Diese Überlegungen veranlaßten mich, zu versuchen, ob sich nicht experimentell Bedingungen herstellen lassen, unter denen durch Erzeugung dissimilatorischer Lähmungen Hemmungsvorgänge am Nervensystem hervorgebracht werden können. Als wichtigste Bedingung trat dabei die Forderung auf, daß die dissimilatorischen Lähmungen schnell entstehen und ebenso schnell vorübergehen müssen, denn die Hemmungen im Nervensystem setzen momentan ein und schwinden auch wieder momentan. Eine weitere wichtige Bedingung war die, daß von den beiden interfericrenden Reizen jeder einzelne für sich eine dissimilatorische Erregung hervorzurufen imstande ist, denn bei den nervösen Hemmungsvorgängen sind es stets dissimilatorische Erregungen, die durch ihre Interferenz die Hemmung erzeugen, da ja die Nervenfasern, wie bereits gesagt, überhaupt nur dissimilatorische Erregungen den Erfolgsorganen zuzuleiten vermögen. Als ich mir das Problem in dieser Weise formuliert hatte, wurde mir klar, daß die gesamten Bedingungen für die Genese von Hemmungsvorgängen in der Entstehung des Refraktärstadiums realisiert sind und daß ich Hemmungen durch Verlängerung des Refraktärstadiums mittels Sauerstoffmangels selbst bereits am Strychninfrosch experimentell hergestellt hatte[2]). Reizt man nämlich eine Hautstelle eines mit Strychnin vergifteten Frosches, bei dem infolge des Sauerstoffmangels das Refraktärstadium bereits so weit in die Länge gezogen ist, daß die Reaktion immer nur in einer

1) MAX VERWORN, Die Vorgänge in den Elementen des Nervensystems. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1907, Bd. VI.

2) MAX VERWORN, Zur Kenntnis der physiologischen Wirkungen des Strychnins. Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. 1900. — Ermüdung, Erschöpfung und Erholung usw. Ebenda, Suppl. 1900.

kurzen Reflexzuckung besteht, durch rhythmisch aufeinander folgende Berührungen, so erhält man nur auf die ersten Reize hin Reaktionen, die an Höhe schnell abnehmen, bis die folgenden Reize vollkommen wirkungslos bleiben (Fig. 73). Noch klarer kommt diese Hemmung zum Ausdruck bei folgender Versuchsanordnung[1]). Reizt man in einem geeigneten Stadium des Sauerstoffmangels beim Strychninfrosch den zentralen Ischiadicusstumpf der einen Körperseite mit rhythmischen Induktionsschlägen in langsamer Frequenz so, daß das Intervall zwischen den einzelnen Reizen länger ist als die Dauer des Refraktärstadiums, so erhält man bei jedem Einzelreiz eine Reflexzuckung in dem Musculus gastrocnemius der anderen Seite. Reizt man dagegen in dem gleichen Stadium den Ischiadicusstumpf mit Induktionsschlägen, deren Intervall kleiner ist als die Dauer des Refraktärstadiums, so erhält man

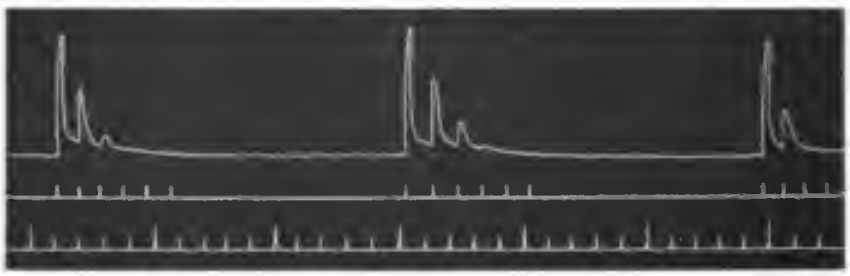


Fig 73. Nervöse Hemmung beim Frosch durch Verlängerung des Refraktärstadiums der Rückenmarkszentra in einem vorgeschrittenen Stadium der Erstickung. Die obere Kurve gibt die reflektorischen Muskelzuckungen an, die mittlere Linie zeigt die Reize, die untere die Zeit in Sekunden. In diesem Stadium der Erstickung sind von rhythmischen Reizen, die in Abständen von etwas weniger als einer Sekunde folgen, immer nur die ersten 2—4 wirksam, die folgenden völlig unwirksam und es bedarf einer Pause in der Reizung, wenn die Reize wieder wirksam werden sollen.

immer nur eine Anfangszuckung, die der erste Reiz hervorruft, und während der ganzen Dauer aller folgenden Reize bleiben die Muskeln in Ruhe (Fig. 74). Tiedemann[2]) hat später diese Beobachtungen auf meinen Wunsch weiter verfolgt und eingehender analysiert. In allen diesen Versuchen interferieren also die frequenten Reize so miteinander, daß jeder folgende Reiz immer in das Refraktärstadium des vorhergehenden fällt. Infolgedessen findet er eine stark herabgesetzte Erregbarkeit vor und die Reaktion bleibt aus, d. h. das Zentrum ist während der Dauer der frequenten Reizung gehemmt. Hört man mit der frequenten Reizung auf, so bedarf es nur weniger Sekunden und die langsam folgenden Einzelreize werden wieder wirksam (Fig. 74). Das ist das einfachste Paradigma aller Hemmungsvorgänge. So wurde ich dazu geführt, im Refraktärstadium den Schlüssel für den Mechanismus der Hemmungsvorgänge zu suchen. Nachdem dieses Prinzip erkannt war, ergaben sich nunmehr auch weitere Momente für den spezielleren

1) Max Verworn, Die Biogenhypothese. Jena 1903.

2) Tiedemann, Untersuchungen über das absolute Refraktärstadium und die Hemmungsvorgänge im Rückenmark des Strychninfrosches. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1910, Bd. X.

Ausbau der Theorie aus den Erfahrungen, die wir im Laufe der Jahre über die Ermüdung und das Refraktärstadium des Nervensystems gewonnen hatten. Besonders zeigte Fröhlich, daß die von Schiff am Nervmuskelpräparat entdeckten, später von Wedensky, F. B. Hofmann und Amaya von neuem studierten hemmungsähnlichen Vorgänge, die z. B. bereits von Hofmann auf eine Ermüdung der Nervenendapparate und von Fröhlich auf eine Ermüdung des Nerven selbst zurückgeführt worden waren, prinzipiell gleicher Natur sind, wie die eigentlichen zentralen Hemmungen. Als dann Fröhlich[1]) durch seine eingehende Analyse der von Richet, Luchsinger, Fick, Biedermann und Piotrowski an der Krebsschere beobachteten Hemmungen nachwies, daß der Eintritt dieser peripherischen Hemmungen beeinflußt werden kann durch

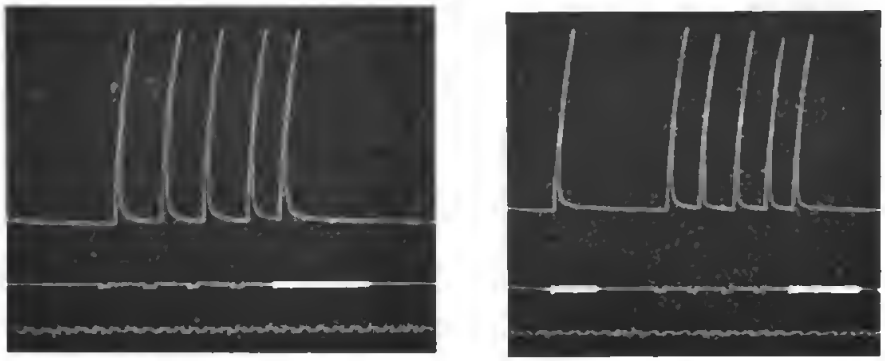


Fig 74. Reflexhemmung beim Strychninfrosch. Bei langsamerem Rhythmus der Einzelreize, die auf den zentralen Ischiadicusstumpf einwirken, erhält man in dem graphisch verbundenen Muskel der anderen Körperseite jedesmal eine Zuckung. Bei schnellerem Rhythmus der Reize, im vorliegenden Falle bei faradischer Reizung fallen die folgenden Reize immer in das Refraktärstadium des vorhergehenden Reizes und der Muskel bleibt in Ruhe. Nach einigen Sekunden rufen Einzelreize im langsamen Rhythmus wieder wie vorher jedesmal eine Zuckung hervor. Die untere Linie gibt die Zeit in Sekunden, die mittlere die Reize an.

die Veränderung der Reizintensität und Reizfrequenz, gelang es ihm, durch eine Reihe von experimentellen Arbeiten auch die weit verbreiteten antagonistischen Hemmungen und andere spezielle Hemmungsvorgänge in den Zentren auf Grund desselben Prinzips physiologisch verständlich zu machen. Dabei bestätigte sich die Vermutung, daß die Entwicklung eines relativen Refraktärstadiums bei den zentralen Hemmungen eine besonders wichtige Rolle spielt[2]). So ist in den letzten Jahren, nach-

1) Fr. W. Fröhlich, Die Analyse der an der Krebsschere auftretenden Hemmungen. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1907, Bd. VII. — Der Mechanismus der nervösen Hemmungsvorgänge. Medizin.-naturwiss. Arch. 1907, Bd. I. — Beiträge zur Analyse der Reflexfunktion des Rückenmarkes mit besonderer Berücksichtigung von Tonus, Bahnung und Hemmung. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1909, Bd. IX. — Experimentelle Studien am Nervensystem der Mollusken. 12. Summation, „scheinbare Bahnung", Tonus, Hemmung und Rhythmus am Nervensystem von Aplysia limacina. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1910, Bd. XI.

2) Max Verworn, Die Vorgänge in den Elementen des Nervensystems. Referat erstattet auf dem XV. internat. med. Kongreß zu Lissabon, April 1906. Abgedruckt in Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1907, Bd. VI. — Die Mechanik des Geisteslebens. Leipzig 1907.

dem einmal die Beziehung der Hemmungsvorgänge zum Refraktärstadium gefunden war, nach und nach das ganze, bis dahin so dunkle Gebiet vollständig aufgeklärt worden.

Indessen für die Zurückführung sämtlicher Fälle von Hemmungsvorgängen auf dieses gemeinsame Prinzip der Entwicklung eines Refraktärstadiums ist es nunmehr nötig, daß wir etwas tiefer in die Einzelheiten eindringen, indem wir uns die Konsequenzen klar machen, die sich aus dem charakteristischen Ablauf des Refraktärstadiums ergeben. Dabei werden sich die Bedingungen ergeben, welche überhaupt ganz allgemein die Gesetzmäßigkeit im Erfolg bei der Interferenz von Reizwirkungen bestimmen.

C. Die Analyse der Interferenzwirkungen von zwei Einzelreizen.

Zunächst ist es selbstverständlich, daß eine Interferenz in einem lebendigen System nur stattfinden kann, wenn der folgende Reiz das System trifft, bevor die Wirkung des vorhergehenden Reizes vollständig abgelaufen ist. Innerhalb der ganzen Zeit aber, die vergeht vom Moment des Einsetzens eines Reizes bis zum vollständigen Ausgleich seiner Wirkung durch die Selbststeuerung des Stoffwechsels, ist die Möglichkeit eines sehr verschiedenen Interferenzerfolges beider Reizwirkungen gegeben.

1. Die Interferenz einer Erregung und einer Lähmung.

Betrachten wir die verschiedenen Fälle, die hier vorkommen können, einzeln, so können wir am besten von dem Fall ausgehen, in dem der eine Reiz lähmend wirkt, während der andere eine erregende Wirkung auf den Zerfall hat. In diesem Fall wird der Reizerfolg des zweiten Reizes geringer sein, als wenn der zweite Reiz allein einwirkt. Als konkretes Beispiel für diesen Fall können wir die Interferenz eines elektrischen Induktionsschlages mit der Sauerstoffentziehung beim Nerven heranziehen. Stellen wir bei dem Nerven eines Nervmuskelpräparats, der durch eine Glaskammer (vgl. Fig. 17, p. 91) gezogen ist, die Reizschwelle fest, bei der ein Induktionsöffnungsschlag auf die innerhalb der Kammer gelegene Strecke eben eine merkliche Zuckung am Muskel hervorbringt, so können wir nunmehr dem Nerven in der schon beschriebenen Weise (vgl. p. 91) den Sauerstoff entziehen und finden dann, daß mit zunehmender Erstickung die Erregbarkeit der Nervenstrecke innerhalb der Kammer für die Induktionsschläge immer mehr sinkt. Das geschieht, wie aus den Untersuchungen von Lodholz hervorgeht, anfangs sehr langsam, dann immer schneller. Die Kurve der Erregbarkeitsabnahme hat einen logarithmischen Verlauf (vgl. Fig. 20, p. 99). Während der Dauer des lähmenden Reizes, den die Sauerstoffentziehung vorstellt, hat also der erregende Reiz einen immer schneller abnehmenden Reizerfolg. Führen wir dem Nerven in der Kammer wieder Sauerstoff zu, so steigt seine Erregbarkeit ziemlich schnell wieder zu ihrer ursprünglichen Höhe an. Das Aufhören des lähmenden Reizes hat also zur Folge, daß der erregende Reiz wieder seine ursprüngliche Wirkung hervorruft.

2. Die Interferenz von zwei Lähmungen.

Ein zweiter Fall der Interferenz ist gegeben, wenn beide Reize lähmend wirken. Es könnte z. B. Kälte und Sauerstoffmangel miteinander interferieren. Würde dabei jeder der beiden Reize für sich allein an dem betreffenden System nur eine partielle Herabsetzung des Lebensvorgangs, nicht eine totale Lähmung hervorbringen, so wäre an die Möglichkeit einer Summation beider Lähmungen zu denken. Indessen sind die Bedingungen für die Summation von Lähmungen noch niemals systematisch analysiert worden. Quantitative Untersuchungen über die Interferenz von zwei lähmenden Reizen fehlen fast vollständig. Man wird aber besser in der Physiologie ohne die Kontrolle des Experiments keine Voraussagungen machen über das, was unter bestimmten Bedingungen eintreten wird. Die Stärke der naturwissenschaftlichen Forschung beruht gerade darauf, daß sie jede kleine Schlußfolgerung erst durch die Erfahrung prüft, ehe sie auf derselben weiter baut. So müssen wir erst eingehende Experimente über die Interferenz von lähmenden Reizen abwarten, ehe wir über die Gesetzmäßigkeit des dabei resultierenden Erfolges nähere Angaben machen können. Die Verhältnisse dürften vielleicht nicht so einfach liegen, wie sie auf den ersten Blick scheinen, da der Angriffspunkt der verschiedenen Arten von lähmenden Reizen in der gesamten Kette der Stoffwechselprozesse möglicherweise ein sehr verschiedener ist. In solchem Falle läßt sich nicht ohne weiteres das Resultat der Interferenz übersehen.

3. Die Interferenz von zwei Erregungen.

Dagegen stehen uns für den dritten Fall, in dem zwei dissimilatorische Erregungen miteinander interferieren, glücklicherweise eine Fülle von experimentellen Grundlagen zur Verfügung, so daß wir über die Bedingungen für die Entstehung einer Summation von Erregungen einerseits oder der Hemmung andererseits schon heute in allen wesentlichen Punkten Klarheit gewinnen können.

Nehmen wir an, ein dissimilatorisch erregender Momentanreiz träfe ein aërobes, im Stoffwechselgleichgewicht befindliches System, so ist es wichtig, daß wir uns an zwei Wirkungen kurz erinnern. Der Reiz bringt lebendige Substanz zum oxydativen Zerfall. Gleichzeitig ist die Erregbarkeit herabgesetzt. Diese beiden Veränderungen bilden die Grundlage für die Interferenz. Beide Prozesse haben einen bestimmten zeitlichen Verlauf. Der Zerfall, gemessen an der Energieproduktion, erreicht plötzlich ein Maximum und sinkt dann anfangs schneller, dann immer langsamer und langsamer auf den *O*-Wert herab. In analoger Weise sinkt die Erregbarkeit plötzlich auf ein Minimum und steigt dann erst schneller, nachher immer langsamer wieder zu ihrem spezifischen Höhenwert an. Wenn wir die beiden Prozesse in einer Kurve veranschaulichen, so würde diese etwa die folgende Form haben (Fig. 75). Dabei soll die Abszisse die Zeit, der Ordinatenwert *O* das Niveau des Ruhestoffwechsels und der spezifischen Erregbarkeit während derselben, die über der Abszisse gelegene Kurve den Zerfall resp. die Energieproduktion und die unter der Abszisse gelegene Kurve die Erregbarkeitsherabsetzung

zum Ausdruck bringen. Von der Berücksichtigung der Latenzzeit kann zunächst abgesehen werden. In dem Punkte, wo die beiden Kurven

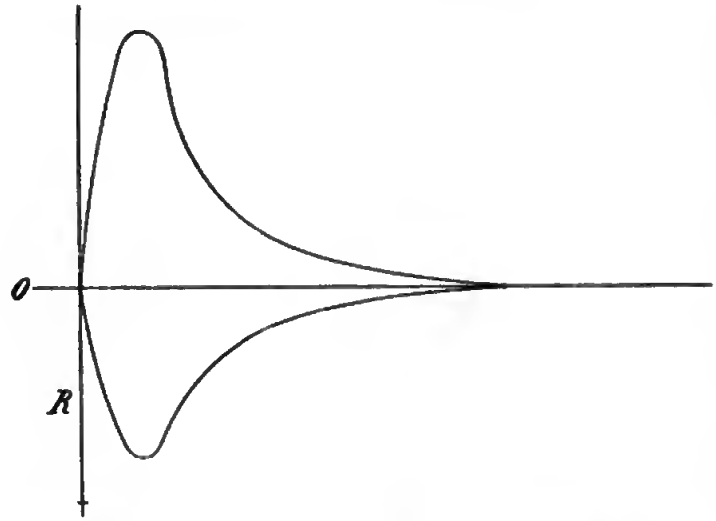


Fig. 75. Schema des Ablaufes einer Erregung bei Einwirkung eines momentanen Einzelreizes. *O* die Abszisse des Stoffwechselgleichgewichts. Die Höhe von *R* auf der unteren Ordinatenlinie gibt die Intensität des Reizes an. Die oberhalb der Abszisse gelegene Kurve bedeutet den Ablauf des mit Energieproduktion verbundenen Zerfalls der lebendigen Substanz, die unterhalb der Abszisse gelegene Kurve den Verlauf der Erregbarkeitsänderung während des Erregungsvorganges.

die Abszisse wieder erreichen, wäre der anfängliche Zustand des Stoffwechselgleichgewichts wieder hergestellt. Legen wir diese Kurve des Erregungsablaufs unserer weiteren Betrachtung zugrunde, so können wir an ihr die Faktoren studieren, von denen der Erfolg abhängig sein muß, wenn ein zweiter erregender Reiz während des Ablaufs des ersten Reizerfolges einwirkt.

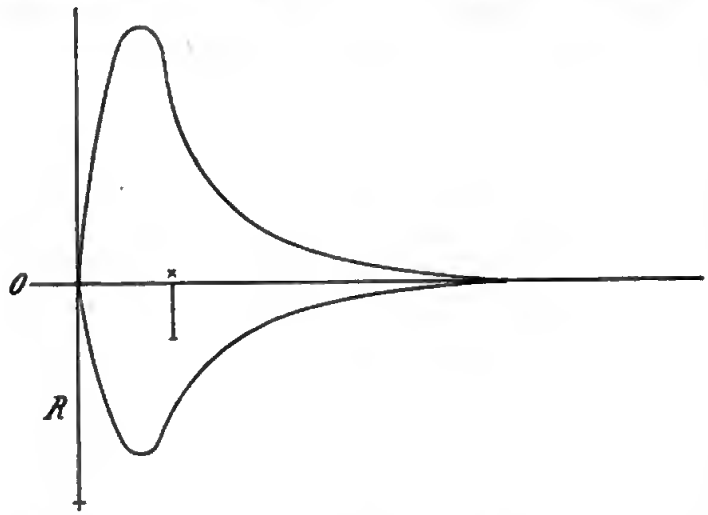


Fig. 76. Schema für die Wirkung eines schwachen Reizes während des Ablaufes einer vorhergehenden Reizwirkung. Die auf der Abszisse nach unten senkrecht aufgetragenen Linien geben die Intensitäten der beiden Reize an.

Es ist von vornherein klar, daß der Reizerfolg des zweiten Reizes bestimmt wird durch das Verhältnis der Intensität des zweiten Reizes zum Erregbarkeitsgrade, der im Moment seiner Einwirkung besteht.

Dieses Verhältnis hängt zunächst ab von der absoluten Intensität des zweiten Reizes. In den folgenden Schematen sollen die Reizintensitäten wegen des bequemeren Vergleiches mit dem jeweiligen Schwellenwert auf der Abszisse nach unten hin als Ordinaten eingetragen werden. Lassen wir z. B. im Zeitpunkte x einen Reiz von einer geringen Intensität einwirken, so wird dieser Reiz unter der augenblicklichen Reizschwelle liegen und infolgedessen keinen wahrnehmbaren Erfolg herbeiführen (Fig. 76). Lassen wir dagegen statt des schwachen Reizes im selben Zeitpunkt x einen Reiz von größerer Intensität einwirken, so wird dieser Reiz einen sichtbaren Erfolg haben (Fig. 77). War der zweite Reiz von gleicher Stärke wie der erste, aber noch nicht maximal, so wird er zwar einen relativ geringeren Zerfall herbeiführen, als dieser, weil er ja das System in einem Zustande trifft, in dem die Erregbarkeit noch vermindert ist, aber dieser geringere Zerfall kann dadurch, daß er sich zu dem noch bestehenden Rückstand der ersten Erregung summiert, eine absolut größere Höhe über der Abszisse erreichen, wenn das System heterobolisch ist. So ist also hier die Möglichkeit einer Erhöhung des Reizerfolgs durch Summation gegeben. Entsprechend der Steigerung des Zerfalls muß zugleich die Erregbarkeit nach Einwirkung des zweiten Reizes wieder sinken und zwar ebenfalls unter das Niveau der Erregbarkeitssenkung herab, die der erste Reiz hervorrief.

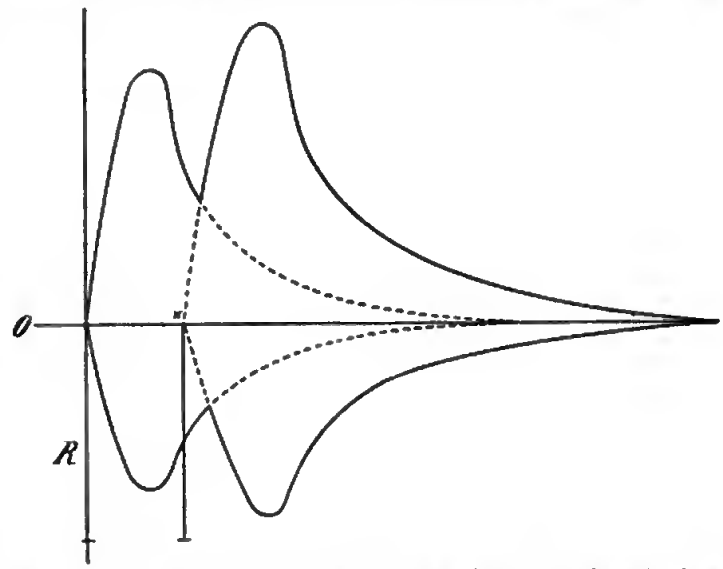


Fig. 77. Schema für die Wirkung eines starken Reizes während des Ablaufes einer vorhergehenden Erregung an einem heteroholischen System. Es tritt eine Summatoin der beiden Erregungen ein und ohwohl die zweite Erregung an sich kleiner ist als die erste, wird durch diese Summation eine größere Gesamthöhe der Erregung erreicht. Die Bedeutung der Kurven und Bezeichnungen ist dieselhe wie in den vorhergehenden Figuren.

Eine solche Erhöhung des Reizerfolges durch Summation über dasjenige Niveau hinaus, das der erste Reiz gleicher Intensität am nicht erregten System erzielt hätte, ist aber noch an eine weitere Bedingung geknüpft, das ist die spezifische Erregbarkeit des Systems. Die Summationsfähigkeit setzt nämlich voraus, daß das System heterobolisch ist, d. h. daß es auf schwache Reize schwächer, auf starke stärker reagiert, also daß der Erfolg überhaupt noch steigerungsfähig ist. Bei isobolischen Systemen, die dem „Alles- oder Nichts-Gesetz“

folgen würde eine solche Steigerung der absoluten Erregungshöhe durch Summation nicht möglich sein, weil hier jeder überhaupt wirksame Reiz schon maximale Entladungen liefert. Der Erfolg eines zweiten Reizes von gleicher Intensität wie der erste kann daher bei isobolischen Systemen nie größer sein als der des ersten, sondern höchstens gleich groß (Fig. 78) oder wenn er in einen etwas früheren Zeitpunkt des Refraktärstadiums fällt, kleiner (Fig. 79) denn mehr als alles kann ein isobolisches System nicht ausgeben, wohl aber kann im gegebenen Moment die Menge des zum Zerfall erforderlichen Materials vermindert sein. Diese Tatsachen sind ja am Herzmuskel bereits seit längerer Zeit bekannt[1]).

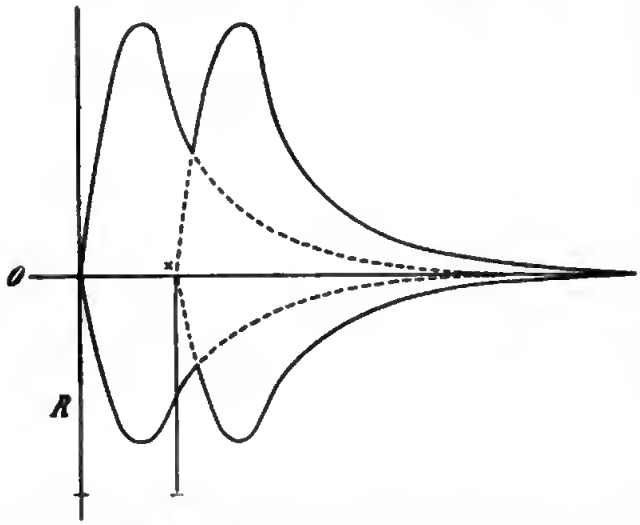


Fig. 78. Schema für die Wirkung eines Reizes während des Ablaufes einer vorhergehenden Erregung bei einem isoholischen System. Die zweite Erregung kann in ihrer Höhe nicht über die erste hinaus gehen, weil bei einem isobolischen System die erste Erregung bereits maximal ist. Die Bedeutung der Kurven und Bezeichnungen wie in den vorhergehenden Figuren.

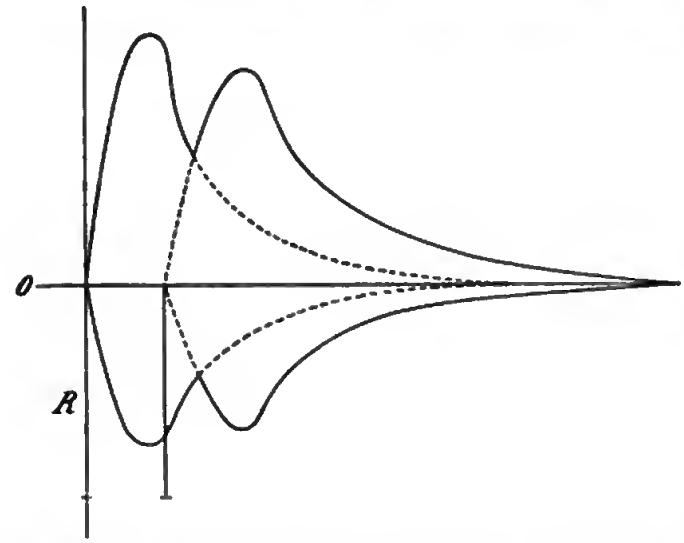


Fig. 79. Schema für die Wirkung eines Reizes während des Ablaufes einer vorausgehenden Erregung bei einem isoholischen System. Die zweite Erregung bleibt niedriger als die erste.

Ein Wort erfordern aber noch die Wirkungen der unterschwelligen Reize bei heterobolischen Systemen. Wir müssen hier unterscheiden die „ideale Reizschwelle", unterhalb deren Wert ein Reiz überhaupt völlig unwirksam ist,

1) Vgl. dazu die Kurven der Extrasystole von Marey, p. 151, Fig. 50.

und die „Schwelle des sichtbaren Erfolges", unterhalb deren ein Reiz zwar keine äußerlich wahrnehmbare, aber doch immer noch eine schwache, aus ihren Folgen nachweisbare Wirkung hervorbringt. Diese Wirkung besteht einerseits in einem unterschwelligen Zerfall, andererseits in einer entsprechend geringen Senkung der Erregbarkeit. Das Vorhandensein einer solchen unterschwelligen Wirkung läßt sich aus bestimmten Tatsachen erkennen, vor allem aus der Summation unterschwelliger Erregungen bis zu einem sichtbaren Erfolg. So ist bei Reizung einer sensiblen Rückenmarkswurzel mit einem einzelnen Induktionsschlag sehr häufig keine Spur einer Reflexerregung wahrzunehmen, während bei faradischer Reizung mit gleichstarken Induktionsschlägen eine tetanische Reflexkontraktion der entsprechenden Muskeln auftritt. Die Tatsache, daß auch unterschwellige Reize unterschwellige Wirkungen hervorrufen können, ist daher wichtig für den Erfolg der Interferenz.

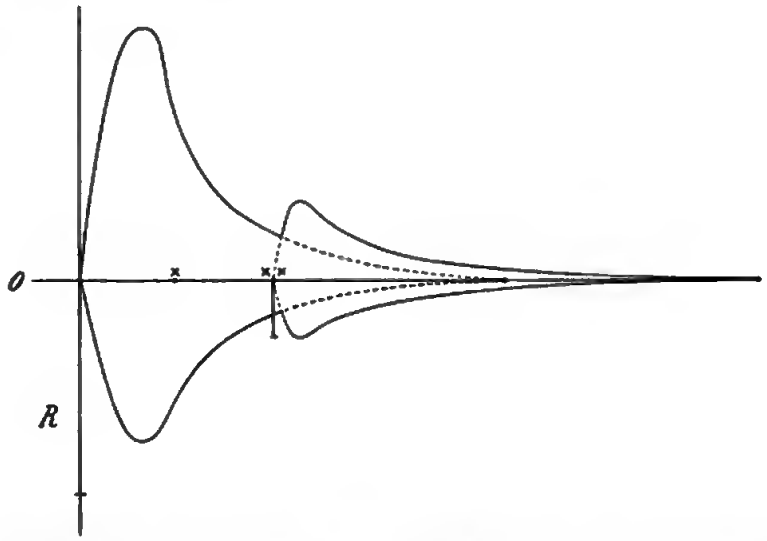


Fig. 80. Schema für die Bedeutung des Intervalls zweier Reize. Der zweite Reiz ist schwach, das lebendige System ist aber nicht mehr relativ refraktär für ihn. Vgl. hierzu Fig. 76, wo der zweite Reiz ebenso schwach ist, aber noch in das relative Refraktärstadium fällt.

Das Verhältnis zwischen der Intensität des zweiten Reizes und dem Erregbarkeitsgrad des Systems hängt aber weiterhin bei gleichbleibender absoluter Reizintensität auch ab von der momentanen Größe des Erregbarkeitsgrades, der gerade besteht, wenn der zweite Reiz einwirkt. Es ist daher klar, daß der Erfolg der Interferenz in analoger Weise wie mit der Variation der Intensität des zweiten Reizes, auch mit der Variation des momentanen Erregbarkeitsgrades sich ändern muß. Man muß daher die Faktoren berücksichtigen, die den momentanen Erregbarkeitsgrad bestimmen.

Da kommt zunächst in Betracht der Zeitpunkt, in dem der zweite Reiz das System trifft, d. h., das Intervall zwischen erstem und zweitem Reiz. Haben wir z. B. einen schwachen zweiten Reiz und

lassen wir diesen schnell auf den ersten folgen, so wird für diese Reizintensität das System sich zum gegebenen Zeitpunkt im relativen Refraktärstadium befinden (Fig. 76), und der Reiz wird keinen sichtbaren

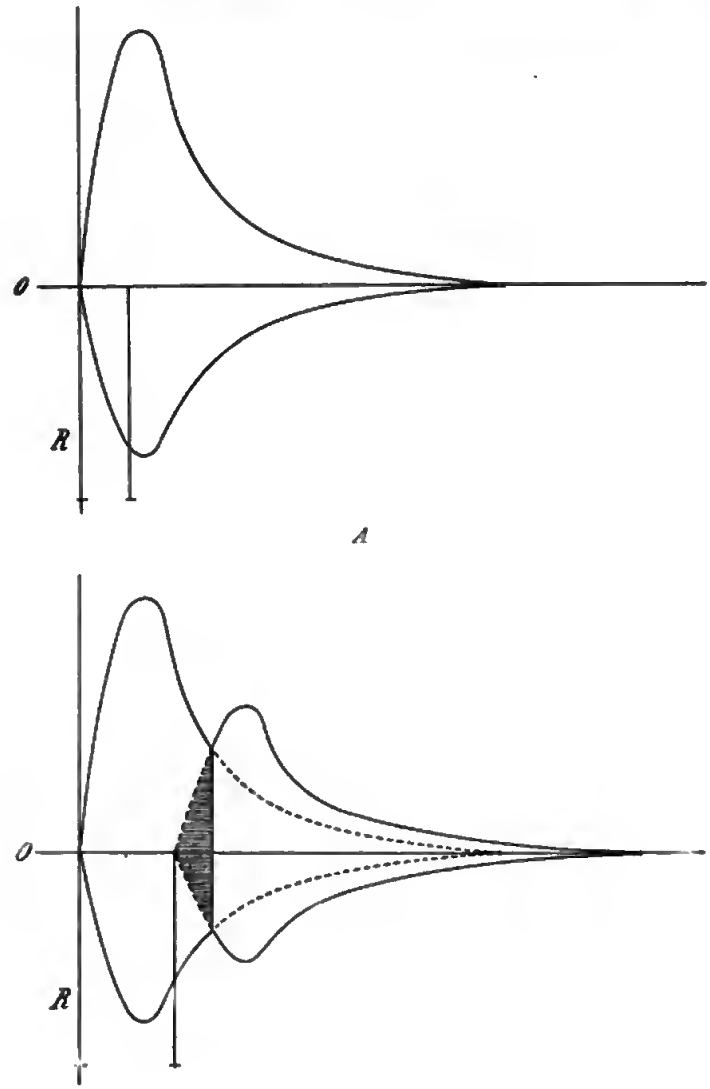


Fig. 81. Schemata für die Demonstration der Abhängigkeit der Dauer des Latenzstadiums von der Größe des Reizintervalls. *A* Der zweite Reiz fällt noch in das absolute Refraktärstadium und hat überhaupt keine Wirkung. *B* Der zweite Reiz ist eben wirksam. Die Erregung, welche er hervorruft, hat ein langes Latenzstadium (gestrichelte Partie der Abszisse). *C* Der Reizerfolg des zweiten Reizes ist schon etwas größer, sein Latenzstadium bereits kürzer. *D* Der Reizerfolg des zweiten Reizes ist noch größer, seine Latenzzeit noch kürzer.

Erfolg hervorrufen, weil er unter der Schwelle bleibt. Lassen wir dagegen den schwachen zweiten Reiz etwas später folgen, wenn die Erregbarkeit schon wieder mehr angestiegen ist, so wird er die in diesem Moment

bestehende Reizschwelle überschreiten und einen Erfolg erzielen, der sich zu dem noch bestehenden Erregungsrückstand summiert, falls es sich nm ein heterobolisches System handelt (Fig. 80). Aber weiter.

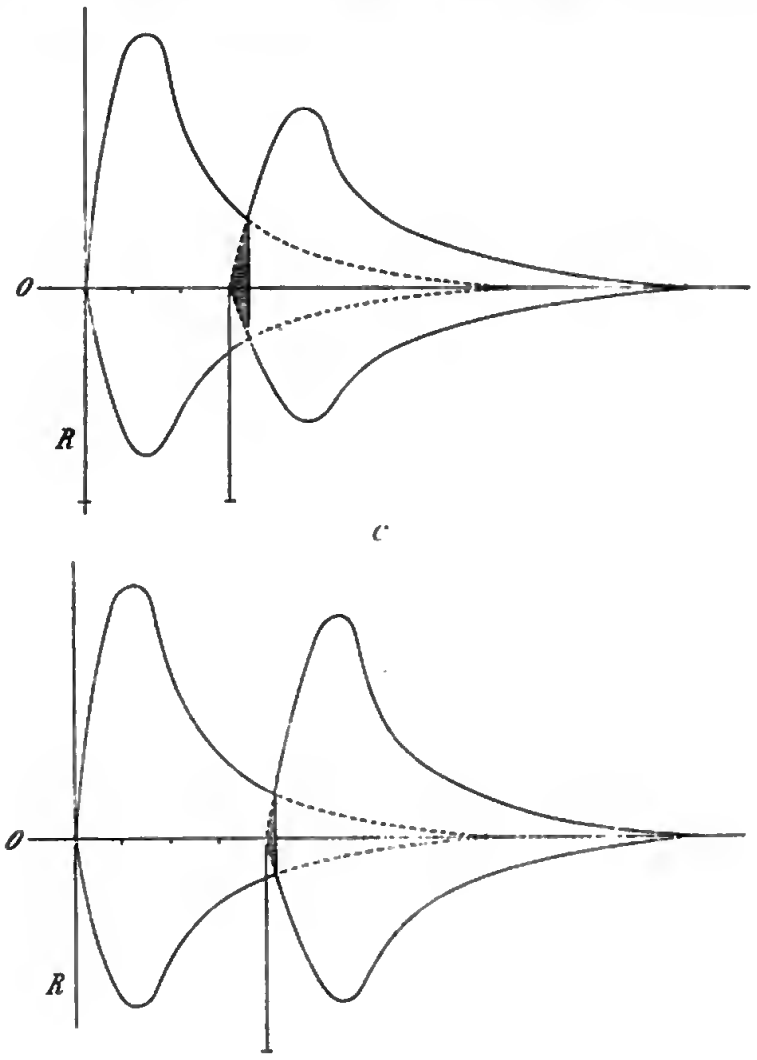


Fig. 81.

Es kommt nicht auf das absolute Intervall zwischen den beiden Reizen an, sondern auf das Intervall relativ zu der spezifischen Reaktionsgeschwindigkeit der lebendigen Substanz. Es gibt, wie wir sahen, lebendige Systeme, bei denen das Refraktärstadium ungeheuer schnell abklingt, wie z. B. beim Nerven, und es gibt andere Systeme, bei denen es nach einem Reiz sehr lange dauert, bis die Erregbarkeit wieder bis zu ihrem spezifischen Anfangsniveau zurückgekehrt ist, wie z. B. die glatten Muskeln. Je nach den spezifischen Eigenschaften des Systems wird es daher im einen Falle kürzere, im anderen Falle längere

Zeit erfordern, bis ein Reiz von gegebener Intensität wieder wirksam wird. Schließlich aber kann auch bei ein und demselben lebendigen System je nach dem momentanen Zustande des Systems die Dauer des Refraktärstadiums sehr verschieden sein. Vor allem wissen wir, daß bei der Ermüdung das Refraktärstadium sehr in die Länge gezogen ist, und das gleiche ist der Fall bei zahlreichen anderen Einflüssen, wie Narkose, Temperaturerniedrigung usw. In einem solchen Zustande wird also unter Umständen ein zweiter Reiz unwirksam bleiben, wenn er in einem Intervall auf den ersten folgt, in dem er unter normalen Verhältnissen bei dem betreffenden System wieder wirksam sein würde.

Schließlich muß aber noch ein letztes Moment Berücksichtigung finden, das ist die Tatsache, daß die Latenzzeit der zweiten Reizung um so mehr verlängert wird, je näher der zweite Reiz an den ersteren heranrückt. In den bisherigen Schemata ist die Latenzzeit nicht berücksichtigt worden, weil sie praktisch als gleich vorausgesetzt werden konnte. Wird aber das Intervall zwischen den einzelnen Reizen kleiner, so darf die Verlängerung des Latenzstadiums nicht mehr übersehen werden, weil sie zu einer um so größeren Verzögerung des zweiten Reizerfolges führt, je näher der zweite Reiz zeitlich an den ersten heranrückt bis schließlich der zweite überhaupt unwirksam wird (Fig. 81). Diese Tatsache ist schon von Marey[1]) in seinen klassischen Untersuchungen über das Refraktärstadium des Herzens beobachtet und neuerdings von Samojloff[2]), Keith Lucas[3]), Gotch[4]) und anderen am Herzen, Skelettmuskel und Nerven näher studiert worden. Sie zeigt sich unter anderem deutlich in den bekannten Kurven Mareys vom Herzen (Fig. 50, p. 151).

Das sind die wesentlichen Faktoren, welche den Erfolg der Interferenz bestimmen und wenn auch einige spezielle Einzelheiten noch einer genaueren Analyse bedürfen, so sind wir doch nunmehr in der Lage, in allen wichtigen allgemeinen Punkten die Genese der Summations- und Hemmungsvorgänge, wie sie an den verschiedenen lebendigen Systemen, vor allem im Nervensystem beobachtet werden, zwanglos aus ihnen herzuleiten.

D. Die Analyse der Interferenzwirkungen von Reizserien.

Für die Analyse der Summations- und Hemmungsvorgänge, die wir in dem physiologischen Geschehen des Organismus beobachten oder

1) Marey, Des excitations artificielles du coer. Trav. du lab. de M. Marey 1895, Tome II. — Des mouvements que produit la coeur lorsqu'il est soumis a des excitations artificielles. Compt. rend. de l'acad. des sciences 1876, Tome LXXXII.

2) Samojloff, Aktionsströme bei summierten Muskelzuckungen. Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. 1908, Suppl. — Über die Aktionsstromkurve des quergestreiften Muskels bei zwei rasch aufeinanderfolgenden Reizen. Zentralbl. f. Physiol. 1910. — Über die Latenz der elektrischen Reaktion des Froschmuskels bei Doppelreizen. Pflügers Archiv 1912, Bd. 147.

3) Keith Lucas, On the refractory period of muscle and nerve. Journ. of Physiol. 1909—1910, Tome XXXIX. — On the recovery of muscle and nerve after the passage of a propagated disturbance. Ebenda 1910—1911, Vol. XLI. — The electric response of the gastrocnemius muscle of the frog to two stimuli. Journ. of Physiol. 1910, Vol. XLI.

4) Gotch, The delay of the electrical response of nerve to a second stimulus. Journ. of Physiol. 1910, Vol. LX.

die wir experimentell herstellen, ist zunächst ein wichtiger Umstand zu beachten, das ist die Tatsache, daß die Reize, welche Summation oder Hemmung hervorrufen, fast immer Serien von Einzelreizen sind. Die Impulse des Nervensystems z. B. stellen immer kürzere oder längere Reihen von Einzelentladungen vor, die in schnellem Rhythmus aufeinander folgen, wie uns der Muskelton oder die graphische Registrierung der Aktionsströme zeigt. Ebenso wenden wir zur experimentellen Erzeugung von Summations- oder Hemmungsvorgängen fast ausschließlich faradische Reizserien an. Es sind also hier, wenn die einzelnen Reize mit genügender Frequenz aufeinander folgen, sowohl innerhalb einer einzigen solchen Reizserie als auch beim gleichzeitigen Zusammenwirken zweier Reizserien auf das gleiche System immer die Bedingungen für die Entstehung von Interferenzwirkungen gegeben.

1. Die Interferenz zwischen den Wirkungen der Einzelreize einer Reizserie.

a) Das allgemeine Grundschema der Genese von Summationen und Hemmungen,

Betrachten wir zunächst den einfacheren Fall, in dem sich die Interferenz zwischen den einzelnen Reizwirkungen der gleichen Serie abspielt, so können wir uns den Erfolg, der hier entstehen kann, an dem beifolgenden Schema veranschaulichen, das lediglich die

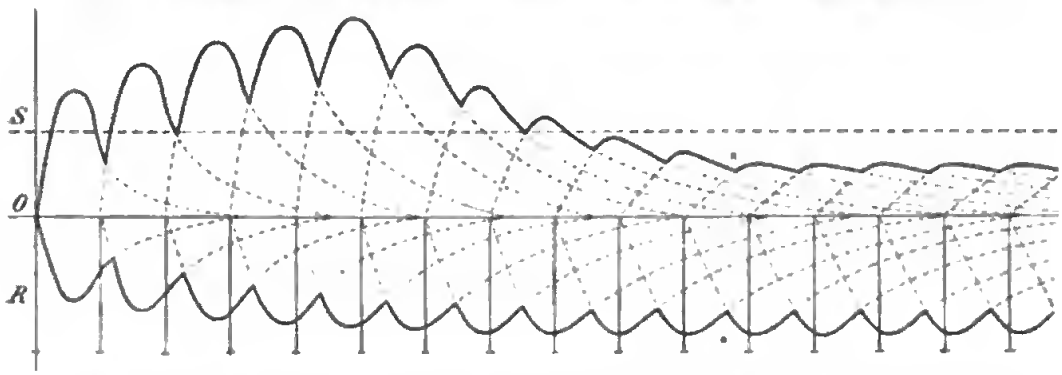


Fig. 82. Schemata der Interferenz von Erregungen, die durch eine rhythmische Reizserie ausgelöst werden. Die punktierte Linie S bedeutet die Schwelle des sichtbaren Reizerfolges. Bei dem Punkte × ist der Gleichgewichtszustand erreicht. Die Bedeutung der Kurven und Bezeichnungen wie in den vorhergehenden Figuren.

vorhin aus der Interferenz von zwei einzelnen Reizen abgeleiteten Tatsachen auf die Interferenz zahlreicher Reize in einer Serie überträgt (Fig. 82). Die Kurve zeigt die Entwicklung von Summations- und Hemmungsvorgängen an einem heterobolischen System. Die einzelnen Reize von gleicher Intensität folgen in gleichen Abständen aufeinander so, daß der folgende immer noch einen Erregungsrückstand und dementsprechend eine verminderte Erregbarkeit im System vorfindet. Infolgedessen wird anfangs trotz der relativen Abnahme des einzelnen Reizerfolges jedes Reizes doch durch Summation der Erregungen eine absolute Steigerung desselben entstehen. Gleichzeitig sinkt die

Erregbarkeit nach jedem Reiz weiter, denn da nach jedem Reiz der oxydative Zerfall und damit die Restitutio ad integrum immer längere Zeit in Anspruch nimmt, muß sich mehr und mehr eine relative Ermüdung entwickeln. Die Summation erreicht daher sehr bald eine Grenze und nimmt dann allmählich wieder ab, denn infolge der zunehmenden Ermüdung wird der oxydative Zerfall, der in jedem Reizmoment auftritt, und damit die Energieproduktion immer geringer. Schließlich sinken die Reizerfolge unter die Schwelle des wahrnehmbaren Wertes (unterbrochene Linie *S*), wo sich alsbald ein Gleichgewichtszustand zwischen Zerfall und Restitution herausbildet, derart, daß die gleiche geringe Menge von Material, die durch jeden Reiz noch zum Zerfall gebracht wird, auch wieder in der Zeit bis zum nächsten Reiz ersetzt werden kann. Mit anderen Worten, die Erregbarkeit wird durch jeden Reiz immer um soviel zum Sinken gebracht, wie sie in dem Intervall zwischen zwei Reizen ansteigt. Das vollzieht sich alles unterhalb der Schwelle des sichtbaren Erfolges. Infolgedessen erscheint das System während der Dauer der Reizung refraktär, d. h. es ist gehemmt. Die Hemmung besteht also in einer Herabdrückung der Erregbarkeit unter die Schwelle des sichtbaren Reizerfolges der einwirkenden Reizintensität. Sie beruht auf der dauernden Herabsetzung der dissimilatorischen Erregungen auf ein sehr niedriges Niveau durch allmählich immer mehr zunehmende Verzögerung des Erregungsablaufs. Die Hemmung ist demnach eine relative Ermüdung, die, wie nach unseren früheren Erfahrungen eine jede Ermüdung, bedingt ist durch Verlängerung des Refraktärstadiums infolge relativen Sauerstoffmangels. Die Hemmungsvorgänge sind nichts anderes als der Ausdruck eines durch die Einwirkung dissimilatorisch erregender Reize unterhaltenen relativen Refraktärstadiums.

Danach lassen sich die allgemeinen Bedingungen für die Summation von Erregungen einerseits und für die Hemmung derselben andererseits folgendermaßen formulieren.

Eine Summation kommt zustande bei heterobolischen Systemen und bei Anwendung untermaximaler Reize. Sie entsteht nur dann, wenn der folgende Reiz noch auf einen Erregungsrückstand des vorhergehenden trifft. Die Steigerung der absoluten Erregungshöhe durch Summation ist aber begrenzt durch die allmähliche Abnahme der Erregbarkeit. Bei weiterer Fortdauer der Reizserie bildet sich auf höherem oder niedrigerem Niveau infolge der zunehmenden Ermüdung ein Gleichgewichtszustand zwischen Erregungshöhe resp. Erregbarkeit und Reizintensität heraus. Es entsteht dann, je nachdem die schwache, dauernd erhaltene Erregung über oder unter dem Niveau des sichtbaren Reizerfolgs liegt, entweder ein schwacher Tonus oder eine Hemmung.

Die Summation kann also bei gleichbleibender Reizintensität in Hemmung übergehen. Die Prozesse, die beiden zugrunde liegen, stehen in keinem qualitativen Gegensatz zueinander. Sie sind nur quantitativ verschieden und durch keine prinzipielle Grenze voneinander getrennt.

Das hier gegebene Schema enthält die Entwicklung der Summation und Hemmung in gedrängter Kürze. Der zeitliche Verlauf dieser Entwicklung kann aber durch Variation der vorhin angeführten Faktoren,

Digitized by Google

welche den Erfolg der Interferenz beherrschen, in der allermannigfaltigsten Weise beeinflußt werden. Daraus resultiert eine unübersehbare Fülle von speziellen Fällen, die sich in charakteristischer Weise unterscheiden, je nachdem es sich um isobolische oder heterobolische Systeme handelt, je nachdem die Erregbarkeit des Systems gemessen an der Reizschwelle hoch oder niedrig ist, je nachdem die Ermüdbarkeit groß oder klein ist, je nachdem die Intensität und die Frequenz der Reize verschieden ist usf. Die Analyse eines jeden Falles zeigt hier immer wieder andere Kombinationen im Zusammenwirken der einzelnen Faktoren. Sie muß in jedem einzelnen Falle darauf hinausgehen, die spezifischen Erregbarkeitsverhältnisse, die Reizintensität und die Reizfrequenz zu ermitteln. Sind diese drei Faktoren bekannt, dann läßt sich für ein gegebenes System der Interferenzerfolg voraus bestimmen. Ich möchte mir aber doch nicht versagen, aus der großen Fülle von bekannten Fällen wenigstens einzelne typische Beispiele herauszugreifen.

b) Die Genese der Summation von Erregungen.

Der normale Nerv summiert bekanntlich Erregungen nicht. Wie wir früher gefunden haben, ist der Nerv ein isobolisches System, das dem „Alles oder Nichts-Gesetz" folgt. Solche isobolischen Systeme haben keine Summationsfähigkeit, weil sie schon auf jeden Einzelreiz einen maximalen Reizerfolg geben, d. h. alles entladen, was sie an zerfallsfähigem Material momentan besitzen. Wir haben aber auch bereits gesehen, daß der Nerv durch lähmende Faktoren wie Sauerstoffmangel, Narkose, Ermüdung usw. aus einem isobolischen in ein heterobolisches System übergeführt werden kann. In diesem Zustande gewinnt nun der Nerv Summationsfähigkeit. Wie Waller[1]), Boruttau[2]), Boruttau und Fröhlich[3]), Thörner[4]) und andere gezeigt haben, summieren sich die Aktionsströme des Nerven bei tetanischer Reizung einer in gewissen Stadien der Narkose oder Erstickung befindlichen Strecke sehr deutlich. Selbstverständlich kann dabei niemals eine größere Gesamthöhe der Erregung erreicht werden als diejenige, welche der Einzelreiz an einem normalen Nerven hervorbringt. Alle Beobachtungen, in denen das der Fall zu sein scheint, beruhen auf dem Fehler, daß der Apparat, welcher als Indikator für die Erregungen dient, infolge seines Trägheitsmomentes summiert. Das ist ein Fehler, der früher nicht genügend berücksichtigt worden ist und der es wünschenswert erscheinen läßt, daß auch die Angaben der genannten Autoren mit Apparaten von geringerem Trägheitsmoment noch einmal nachgeprüft werden.

1) Waller, Observations on isolated Nerv. Croonian Lecture. Philosophical transactions 1897.

2) Boruttau, Die Aktionsströme und die Theorie der Nervenleitung. Pflügers Archiv 1901, Bd. 84.

3) Boruttau und Fröhlich, Elektropathologische Untersuchungen. Über die Änderung der Erregungswelle durch Schädigung des Nerven. Pflügers Archiv 1905, Bd. 104.

4) Thörner, Die Ermüdung des markhaltigen Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1908, Bd. VIII und 1910, Bd. X.

Digitized by Google

Fröhlich[1]) hat zuerst die Genese der Summationen näher beleuchtet und dabei die Ansicht geäußert, daß es sich hier um ein Prinzip handelt, das im Geschehen des Organismus eine weite Verbreitung hat. Indem an einem lebendigen System durch Ermüdung oder Kälte, oder Narkose usw. der Erregungsablauf, den der einzelne Reiz hervorruft, eine Dehnung erfährt, werden innerhalb gewisser Grenzen die Bedingungen für eine Summation günstiger, weil der folgende Reiz einen immer größeren Erregungsrückstand von der vorhergehenden Reizung vorfindet. Infolgedessen ist die Erregbarkeit des Systems im Beginn der Ermüdung oder Narkose oder Kältewirkung scheinbar gesteigert. Diese „scheinbare Erregbarkeitssteigerung", wie Fröhlich die Tatsache genannt hat, beruht aber in Wirklichkeit auf einer beginnenden Lähmung, die eben darin zum Ausdruck kommt, daß der Ablauf der einzelnen Erregungen unter diesen Einflüssen verlangsamt ist. Auch ist die Erregbarkeit selbst dabei herabgesetzt. Unser Hauptschema Fig. 82 bringt diese Tatsachen in seinem Anfangsteil deutlich zum Ausdruck. Reinecke[2]) hat später diese seit langer Zeit bekannte Dehnung des Erregungsverlaufs am Muskel (vgl. p. 172 ff., Fig. 57—59) noch weiter studiert und die charakteristischen Eigenschaften, die der Muskel bei der sogenannten Entartungsreaktion zeigt, darauf zurückführen können. Ermüdung, Erstickung, Narkose, Kälte, Degeneration, kurz alle Faktoren, welche den Erregungsablauf verzögern, begünstigen also innerhalb gewisser Grenzen die Summation von Erregungen.

Während der Nerv als isobolisches System nur durch künstliche Beeinflussung in den Zustand der Summationsfähigkeit versetzt werden kann, stellen andere Formen der lebendigen Substanz bereits normalerweise Systeme vor, welche Erregungen summieren, weil sie von vornherein heterobolischen Charakter besitzen. So ist z. B. die Reaktion von Amoeba, Actinosphärium, Orbitolites auf einen einzelnen mechanischen Erschütterungsstoß kaum merklich. Wenn sie überhaupt wahrnehmbar wird, besteht sie in einer kurzen Stockung der zentrifugalen Protoplasmaströmung. Nach einer Pause geht die Protoplasmaströmung und Ausstreckung der Pseudopodien wieder weiter. Lassen wir aber rhythmische Erschütterungsstöße eine oder mehrere Minuten lang einwirken, etwa mit Hilfe eines Zahnrades, das den Rand des Objektträgers berührt, so tritt durch Summation der schwachen kontraktorischen Erregungen eine vollkommene Einziehung der Pseudopodien ein. Die Amöben werden kugelig[3]). So haben ferner die Ganglienzellen große Summationsfähigkeit. Wie bereits erwähnt, können Induktionsschläge, die einzeln ohne sichtbare Wirkung verlaufen, bei schneller Aufeinanderfolge durch Summation sichtbare Reflexreaktionen hervorrufen.

1) Fr. W. Fröhlich, Über die scheinbare Steigerung der Leistungsfähigkeit des quergestreiften Muskels im Beginn der Ermüdung („Muskeltreppe"), der Kohlensäurewirkung und Wirkung anderer Narkotika (Äther, Alkohol). Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1905, Bd. V. — Das Prinzip der scheinbaren Erregbarkeitssteigerung. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1909, Bd. IX.

2) Fr. Reinecke, Über die Entartungsreaktion und eine Reihe mit ihr verwandter Reaktionen. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1908, Bd. VIII.

3) Max Verworn, Psychophysiologische Protistenstudien. Experimentelle Untersuchungen. Jena 1889. — Die physiologische Bedeutung des Zellkernes. Pflügers Archiv 1892, Bd. 51.

c) Die Genese der tonischen Erregungen.

Besonders wichtig und interessant ist die Summation unterschwelliger Erregungen zu wahrnehmbarer Höhe. Diese gibt nämlich sehr günstige Bedingungen für die Entstehung eines Tonus, wie wir ihn in so vielen Zentren (Herzvaguszentrum, Vasomotorenzentrum usw.) feststellen können. Bei Andauer einer Reizserie wird, wie wir sahen, sehr bald ein Gleichgewichtszustand zwischen Zerfall und Restitution des zerfallsfähigen Materials erreicht. Das Niveau dieses Gleichgewichtszustandes hängt ab von der relativen Intensität der Reize. Es liegt tiefer bei stärkeren, höher bei schwächeren Reizen. Diese Tatsache ergibt sich klar aus den Versuchen Thörners[1]) über die Ermüdung des markhaltigen Nerven in Luft. Hierbei konnte Thörner feststellen, daß bei dauernder tetanischer Reizung des Nerven die Erregbarkeit bis zu einem bestimmten Niveau absank, auf dem sie sich hielt, so lange die Reizung auch andauerte. Erst bei Verstärkung der Reizung sank die Erregbarkeit jedesmal wieder etwas tiefer, bis ein neues Gleichgewichtsniveau erreicht war. Wenn also, wie diese sehr interessanten Versuche Thörners zeigen, die Höhen-

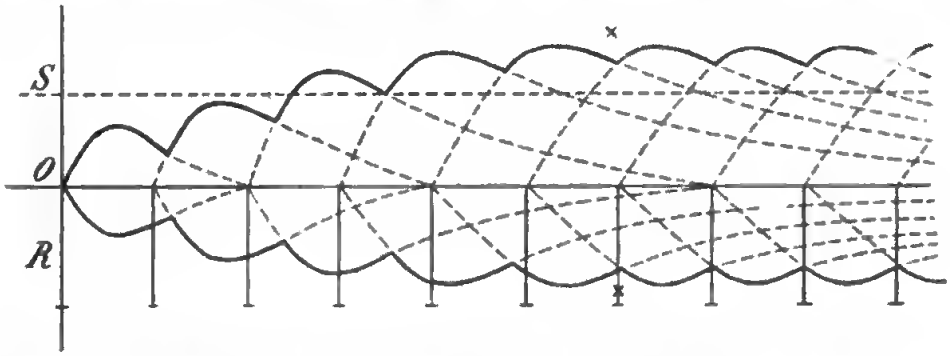


Fig. 83. Schema für die Genese einer tonischen Erregung durch Summation von unterschwelligen Erregungen. Die gestrichelte Linie *S* gibt die Schwelle des sichtbaren Reizerfolges an. Bei dem Punkte × ist der Gleichgewichtszustand erreicht.

lage des Gleichgewichtszustandes, der bei dauernder Reizung mit einer gleichmäßigen Reizserie erreicht wird, um so höher liegt, je geringer die Reizintensität ist, dann ist es klar, daß dieses Gleichgewichtsniveau bei Summation von unterschwelligen Reizen sich unter Umständen oberhalb der Schwelle des wahrnehmbaren Erfolgs erhalten kann, d. h. daß eine sichtbare tonische Erregung besteht (Fig. 83). Bei der Genese des Tonus der Muskeln speziell ist allerdings unter Umständen noch ein weiteres Moment zu berücksichtigen. Hier kann in gewissen Fällen, wenn die Muskeln lang genug sind, mit der homotopen Interferenz eine heterotope Interferenz kombiniert sein, insofern die Gesamtverkürzung des Muskels zum Teil dadurch zustande kommt, daß auf eine gegebene Strecke mehrere Kontraktionswellen an verschiedenen Punkten gleichzeitig verteilt sind, die hintereinander, also heterotop verlaufen. Denken

1) Thörner, Weitere Untersuchungen über die Ermüdung des markhaltigen Nerven: Die Ermüdung in Luft und die „scheinbare Erregbarkeitssteigerung". Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1910, Bd. X.

wir uns einen langgestreckten Muskel, der an einem Ende durch einen Reiz erregt wird, so läuft eine Kontraktionswelle über seine ganze Länge hin. Folgt dem ersten Reiz ein zweiter in einem Zeitintervall, in dem die zweite Welle auf einem weiter abwärts gelegenen Punkt der Strecke angelangt ist, während die obere Partie sich schon wieder gestreckt hat, so tritt jetzt eine zweite Welle auf den Muskel, die aber nicht mehr homotop mit der ersteren zu interferieren braucht. Es befinden sich also zwei Wellen gleichzeitig auf dem Muskel, d. h. der Muskel ist jetzt stärker kontrahiert. Fröhlich[1]) hat auf diese Weise die Tatsache verständlich gemacht, daß die tetanische Verkürzung des Muskels soviel stärker werden kann, als die maximale Verkürzung, die der stärkste Einzelreiz zu erzielen vermag. Diese heterotope Interferenz darf bei der Genese des Muskeltonus nicht übersehen werden. Gilt z. B. wie es nach den Untersuchungen von Keith Lucas[2]) scheint, für den quergestreiften Muskel das „Alles oder Nichts-Gesetz", so kann eine Verstärkung der Kontraktion durch homotope Summation überhaupt nicht zustande kommen, da isobolische Systeme keine Steigerung ihrer an sich schon maximalen Erregungshöhe durch Summation mehr erfahren können. Die tonische Verkürzung des quergestreiften Muskels könnte in diesem Fall nur Ausdruck einer heterotopen Interferenz sein.

d) Die Genese der Hemmungen.

Wird bei der Summation unterschwelliger Erregungen der Gleichgewichtszustand durch Ansteigen der Erregung gewissermaßen von unten her erreicht, so wird umgekehrt bei der Hemmung durch starke Reizintensität der Gleichgewichtszustand durch Absinken der anfänglichen Erregung gewissermaßen von oben her erzielt, wie das unser allgemeines Schema der Entwicklung von Summation und Hemmung bei Einwirkung einer Reizserie bereits zum Ausdruck bringt (Fig. 82, p. 205). Das gleiche ist der Fall bei den Hemmungen, die durch Steigerung der Reizfrequenz entstehen. Dabei kann der erste Teil des Hauptschemas bis zum Abfall der Erregung auf das unterschwellige Gleichgewichtsniveau bei starken Reizen oder großer Frequenz derselben auf ein Minimum von Zeit reduziert werden und wir haben dann den Typus der Hemmung mit Anfangserregung. Als Beispiel hierfür möchte ich das vorhin als Grundversuch für die Theorie der Hemmungen angeführte Paradigma des Strychninfrosches anführen. Reizen wir einen sensiblen Nerven des Strychninfrosches in einem Zustande, in dem das Refraktärstadium bereits verlängert ist, mit rhythmischen Einzelinduktionsschlägen von geringer Frequenz, so liefert der mit der graphischen Vorrichtung verbundene Muskel bei jedem Reiz eine Reflexzuckung. Reizen wir dagegen mit einer Reizserie von großer Frequenz der Einzelreize, so liefert der erste oder die wenigen ersten eine Zuckung, während für alle folgenden das Zentrum gehemmt bleibt (Fig. 74, p. 195), weil jeder folgende Reiz in das Refraktärstadium des vorhergehenden fällt. Die Genese dieser Hemmung zeigt uns hier

1) Fr. W. Fröhlich, Über die scheinbare Steigerung usw. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1905, Bd. V.

2) Keith Lucas, On the gradation of activity in a skeletal muscle-fibre. Journ. of Physiol. 1905–1906, Vol. XXXIII. — The „all or none" contraction of the amphibian skeletal muscle-fibre. Journ. of Physiol. 1909, Vol. XXXVIII.

besonders deutlich, wie die Erregung, die jeder Einzelreiz macht, je nach der Frequenz der Reize schneller oder langsamer unter die Schwelle des sichtbaren Erfolges herabsinkt. Hier ist der Gleichgewichtszustand erreicht, der durch die folgenden Reize dauernd unterhalten wird. Daß auch auf diesem Gleichgewichtszustande der einzelne Reiz nicht wirkungslos bleibt, geht aus der Tatsache hervor, daß sich während der Fortdauer der Reizung keine Erholung bis zu sichtbaren Reizerfolgen vollzieht, während diese sofort eintritt, sobald die Reizung unterbrochen wird[1]). Die Hemmung besteht also darin, daß die dissimilatorische Erregung, die der einzelne Reiz macht, infolge des Sinkens der Erregbarkeit durch Ermüdung bis auf ein sehr niedriges Niveau herabgedrückt und auf diesem Niveau dauernd erhalten wird (Hauptschema, Fig. 82, p. 205). Hemmung sowohl wie tonische Erregung beruhen also auf der Entstehung eines Gleichgewichtszustandes zwischen Erregung und Erholung oder Zerfall und Restitution der lebendigen Substanz unter der dauernden Einwirkung einer rhythmischen Reizserie. Sie unterscheiden sich lediglich durch die Höhenlage dieses Gleichgewichts, die abhängig ist von der relativen Reizintensität und Reizfrequenz.

2. Die Interferenz von zwei Reizserien.

Wir haben bisher nur die einfacheren Verhältnisse betrachtet, die sich bei Einwirkung einer einzigen Reizserie und Interferenz der Wirkungen ihrer Einzelreize untereinander entwickeln. Wir mußten dabei etwas länger verweilen, weil diese elementaren Verhältnisse den Grund legen zum Verständnis der komplizierteren Interferenzwirkungen, die entstehen, wenn zwei Serien von Einzelreizen zusammenwirken. Da sich diese Verhältnisse nunmehr leicht herleiten lassen aus den bisher erörterten elementaren Vorgängen, so genügt für sie eine etwas kürzere Erörterung. Von dem hier gewonnenen Standpunkte aus läßt sich jetzt verhältnismäßig leicht übersehen, was geschehen wird, wenn zwei Reizserien in demselben System miteinander interferieren.

Bei der Interferenz von zwei Reizserien sind zwei Fälle möglich. In einem Fall trifft ein Reiz der einen mit einem Reiz der anderen Serie genau gleichzeitig zusammen. In diesem Falle werden beide Reize wie ein einziger Reiz von entsprechend größerer Intensität wirken und wir haben prinzipiell dieselben Verhältnisse, wie bei Einwirkung einer einzigen Reizserie von größerer Intensität. Indessen dürfte dieser Fall im physiologischen Getriebe des Organismus wohl kaum jemals realisiert sein.

Vielmehr wird wohl ausnahmslos das Verhältnis bestehen, daß die Einzelreize der einen Serie in das Intervall zwischen den Reizen der anderen Serie fallen (Fig. 84*A*). In diesem Falle muß die Folge immer eine Frequenzsteigerung der Reizstöße sein, welche das System in der Zeiteinheit treffen. Wir erhalten also hierbei prinzipiell dieselben Verhältnisse wie bei Einwirkung einer einzigen Reizserie von entsprechend größerer Frequenz (Fig. 84*B*). Die Wirkung jeder Frequenzsteigerung aber besteht in einer Beschleunigung der Ent-

1) Max Verworn, Die Biogenhypothese. Jena 1903.

wicklung des Gleichgewichtsniveaus der Erregungen, d. h. je nach der speziellen Kombination der übrigen, den Interferenzerfolg bestimmenden Faktoren, können wir eine Summation der erregenden Wirkung jeder einzelnen Reizserie oder eine Hemmung der erregenden Wirkung der

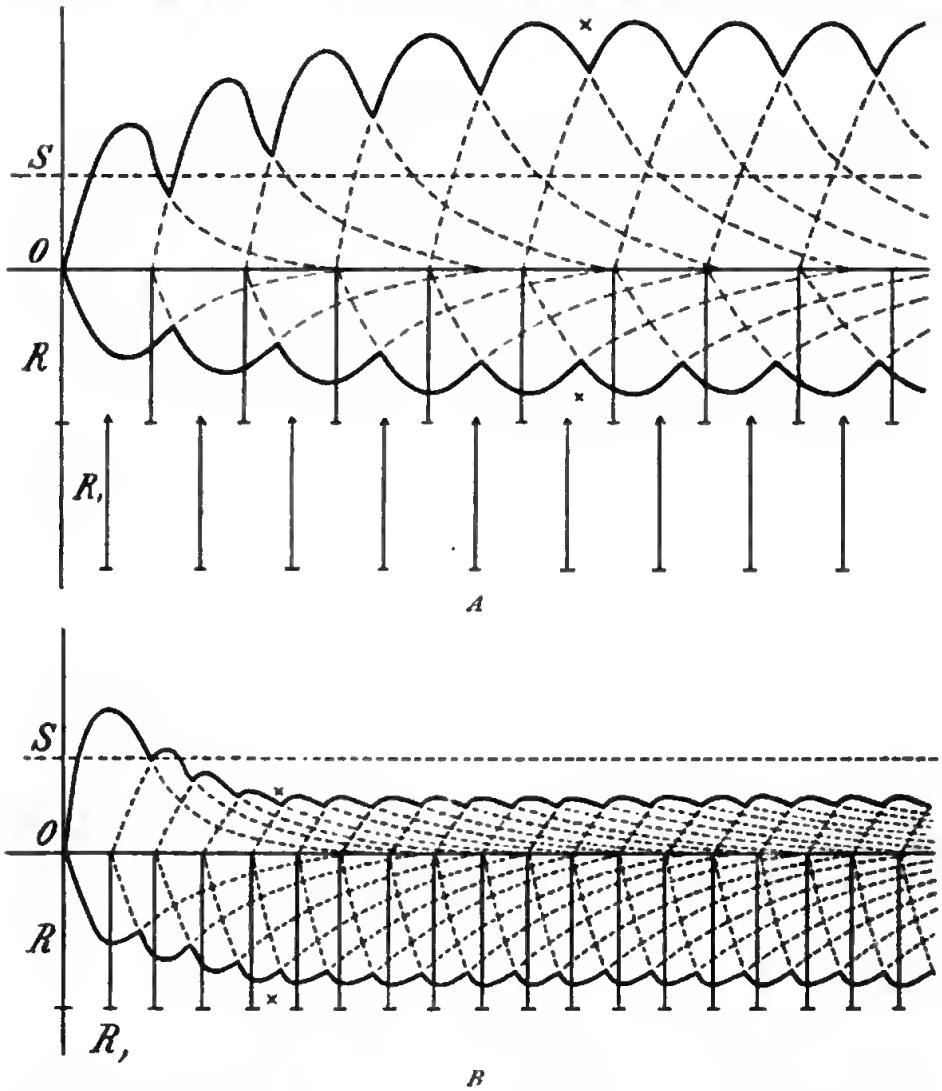


Fig. 84. Schema der Interferenz von zwei Reizserien und ihren Wirkungen. *A* Die Erregungen, welche die eine Reizserie *R* allein hervorruft. Die Reize der zweiten Reizserie sind dabei in Form der Pfeile R_1 in die Intervalle zwischen den Reizen der ersten Serie und unterhalb derselben eingetragen. *B* Der Erfolg der Interferenz. Die Frequenz der Reize ist verdoppelt und die Anfangserregung wird weiterhin gehemmt.

einen durch die erregende Wirkung der anderen Reizserie erhalten (Fig. 85). Ist die Frequenz beider Reizserien wesentlich verschieden, so entstehen hier die Bedingungen für eine Periodenbildung. Indessen ist die Analyse dieser Bedingungen von uns soeben erst experimentell in Angriff genommen worden.

Die größte Fülle von Beispielen für die Interferenz von zwei Reizserien hat uns die Physiologie des Nervensystems geliefert. Im Leben des Nervensystems spielt besonders das Prinzip eine wichtige Rolle, daß zwei Reizserien von zwei verschiedenen Nervenbahnen her auf die gleiche Ganglienzellstation einmünden. Es ist dies dasjenige Prinzip, das SHERRINGTON[1]) treffend als das „Prinzip der gemeinsamen Strecke" bezeichnet hat. Wo auch immer im Nervensystem zwei Erregungen auf eine gemeinsame Strecke einmünden, da entsteht eine Interferenz der Wirkungen zweier Reizserien, denn die Impulse im Nervensystem haben, wie bereits gesagt, stets rhythmischen Charakter. Eine sehr weite Anwendung hat dieses Prinzip im Assoziationsleben der Großhirnrinde gefunden. Den einfachsten und daher übersichtlichsten Fall aber haben wir im Rückenmark. Die motorischen Neurone der Vorderhörner des

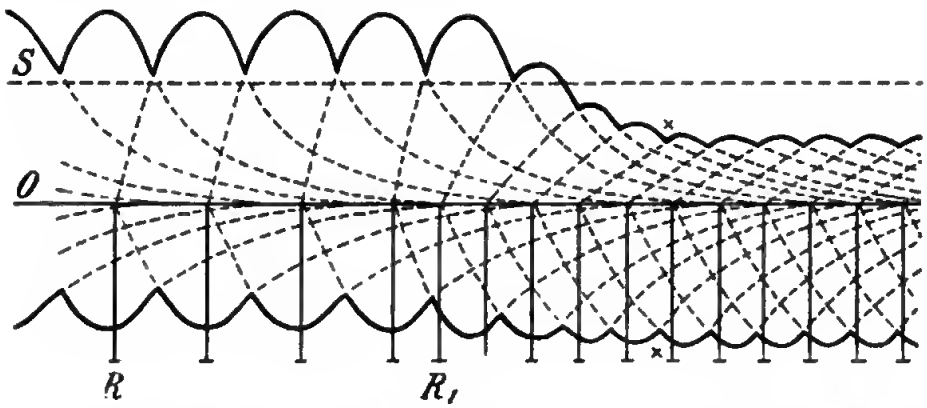


Fig. 85. Schema der Hemmung einer tonischen Erregung, die von einer Reizserie unterhalten wird, durch Interferenz mit einer zweiten Reizserie. Am Punkte R_1 beginnt die zweite Reizserie mit der ersten zu interferieren. Bei × ist ein neues Gleichgewichtsniveau der Erregungen unterhalb der Schwelle des sichtbaren Reizerfolges erreicht.

Rückenmarks stellen gemeinsame Strecken vor für eine große Zahl von Bahnen, die von den verschiedensten Seiten her einmünden, wie z. B. für die sensiblen Rückenmarksneurone verschiedener Niveaus, für die Neurone des Kleinhirns, für die Pyramidenbahnen der motorischen Großhirnsphäre usf. Demgegenüber sind z. B. die Spinalganglienneurone und die sensiblen Neurone in den Hinterhörnern des Rückenmarks strenge „Privatwege" im Sinne SHERRINGTONS, denn in ihnen können immer nur auf den speziellen Wegen von der Peripherie her Erregungen eintreffen. In den motorischen Neuronen der Vorderhörner haben wir daher die beste Gelegenheit, die Interferenz von zwei auf verschiedenen Wegen eintreffenden Erregungsserien experimentell zu studieren, und so ist denn auch das Rückenmark ein sehr viel benutztes Studienobjekt geworden. In der Tat können wir am Rückenmark alle Typen der Interferenzwirkungen beobachten und experimentell herstellen. Diese Verhältnisse

1) SHERRINGTON, Über das Zusammenwirken der Rückenmarksreflexe und das Prinzip der gemeinsamen Strecke. Ergebnisse der Physiol., IV. Jahrg., 1905.

sind sehr eingehend von SHERRINGTON[1]) und seinen Schülern am Hunde, ferner von FRÖHLICH[2]), VÉSZI[3]), TIEDEMANN[4]) und SATAKE[5]) am Frosch untersucht worden.

Eine Summation zweier Erregungen hat bereits EXNER[6]) beobachtet. EXNER hat den Musculus abductor pollicis beim Kaninchen mit einer graphischen Vorrichtung verbunden und dann einerseits die Pfote, andererseits das motorische Großhirnrindengebiet des Muskels mit kurzen faradischen Strömen gereizt, deren Intensität so gering war, daß er bei Reizung jeder einzelnen der beiden Stellen nur eine eben merkbare Wirkung bekam. Wirkten beide Reizserien gleichzeitig, so trat eine Steigerung des Reizerfolges am Muskel ein. Selbst wenn die Reize einzeln unterschwellig waren, kam durch Summation eine sichtbare Muskelzuckung zum Vorschein (Fig. 86). EXNER hat damals diese Verstärkung

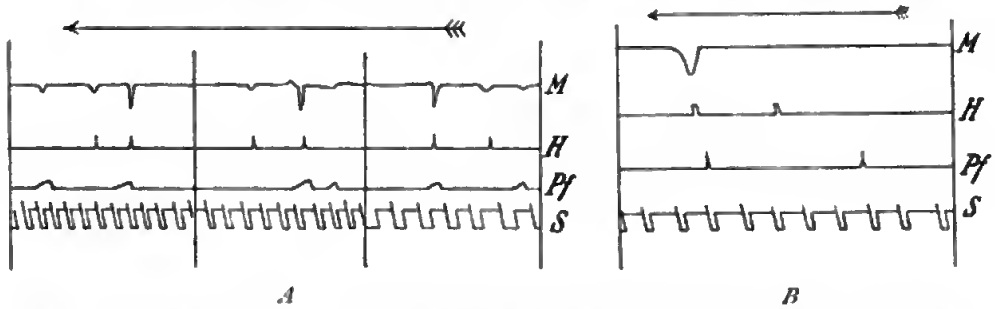


Fig. 86. Summation von Erregungen bei gleichzeitiger Reizung der Pfote und der motorischen Sphäre des Großhirns vom Kaninchen. *A* Summation von schwachen überschwelligen Erregungen, *B* Summation von unterschwelligen Erregungen. Die Linie *M* zeigt den Erfolg am Muskel an, die Linie *H* den Moment der Hirnreize, die Linie *Pf* den Moment der Pfotenreizung, die Linie *S* die Zeit in Sekunden. Die Kurven sind von rechts nach links zu lesen. Nach EXNER.

der Wirkung des einen Reizes durch die des anderen als „Bahnung" bezeichnet. Dieser Ausdruck ist leider nicht eindeutig, da unter „Bahnung" sehr verschiedenartige Vorgänge verstanden worden sind. Man hat daher auch schon „wirkliche" Bahnung und „scheinbare" Bahnung unterscheiden wollen. Bei dieser Unklarheit möchte ich den Ausdruck „Bahnung" überhaupt nicht verwenden, besonders da er durchaus entbehrlich ist, und einfach von Summation der Erregungen zu sprechen, denn um

1) SHERRINGTON, The integrative action of the nervous system. New York 1906.

2) FR. W. FRÖHLICH, Der Mechanismus der nervösen Hemmungsvorgänge. Med.-naturw. Arch. 1907, Bd. I. — Beiträge zur Analyse der Reflexfunktion des Rückenmarks usw. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1909, Bd. IX. — Das Prinzip der scheinbaren Erregbarkeitssteigerung. Ebenda.

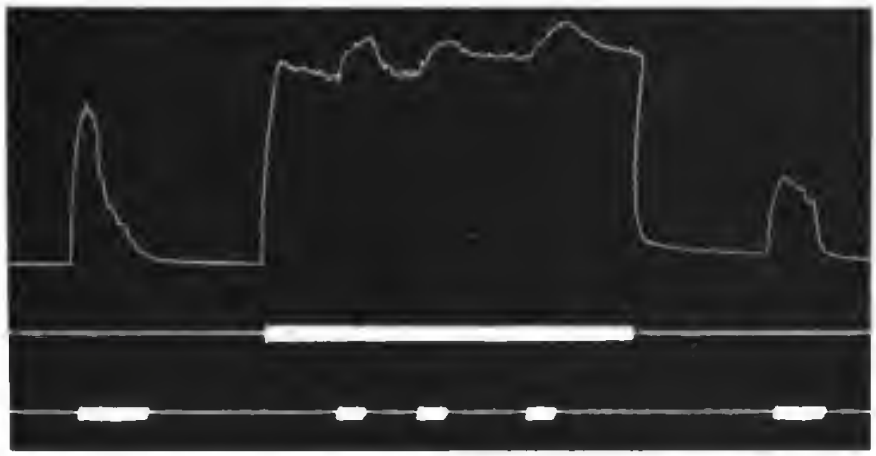
3) JULIUS VÉSZI, Der einfachste Reflexbogen im Rückenmark. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1910, Bd. IX.

4) TIEDEMANN, Untersuchungen über das absolute Refraktärstadium und die Hemmungsvorgänge im Rückenmark des Strychninfrosches. In Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1910, Bd. X.

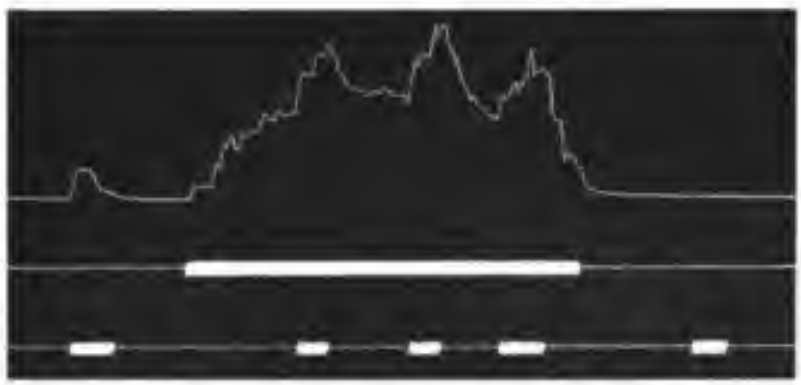
5) YASUTARO SATAKE, Die Lokalisation der Hemmungen im Rückenmark des Strychninfrosches. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1913, Bd. XIV.

6) S. EXNER, Zur Kenntnis von der Wechselwirkung der Erregung im Zentralnervensystem. Pflügers Archiv 1882, Bd. 28.

eine wirkliche Summation zweier Erregungen in der motorischen Vorderhornzelle handelt es sich ja hier. Wie Fröhlich, Vészi und Satake feststellen konnten, sind am Rückenmark des Frosches die Bedingungen für die Summation zweier von verschiedenen Seiten auf ein motorisches Vorderhornneuron einmündenden Reizserien besonders dann günstig, wenn die Erregbarkeit in den Ganglienzellen durch Ermüdung bereits ein wenig herabgesetzt und der Erregungsablauf etwas verlangsamt ist.



A

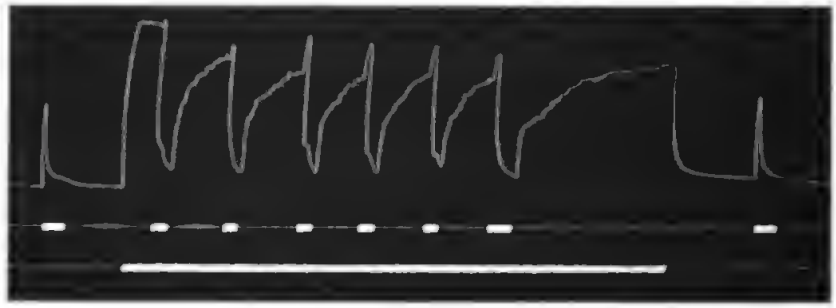


B

Fig. 87. Summation von Erregungen im Rückenmark des Frosches. Die obere Kurve gibt die Reflexkontraktionen des M. gastrocnemius an, die mittlere Linie zeigt die faradische Reizung der 9. hinteren Rückenmarkswurzel, die untere Linie die Reizung der 10. Wurzel. Setzt während des Tetanus, den die Reizung der 9. Wurzel hervorbringt, eine Reizung der 10. Wurzel ein, so entsteht eine Summation der Erregungen, die wieder wegfällt, sobald die Reizung der 10. Wurzel aufhört. *A* Summation an einem frischen Präparat. Die Tetani sind hoch. *B* Summation an einem etwas ermüdeten Präparat. Die Tetani sind niedriger und die Reizung der 10. Wurzel allein ruft schließlich gar keine Wirkung mehr hervor.

Eine Hemmung von Erregungen im Zentralnervensystem wird sehr häufig beobachtet, wenn die Intensität der Reizserien gering ist. Hierbei handelt es sich um die Entstehung eines relativen Refraktär-

stadiums für die schwachen Reize durch Vergrößerung der Reizfrequenz. Es tritt sehr schnell eine relative Ermüdung der motorischen Ganglienzelle für ganz schwache Reize ein und es entsteht ein unter der Schwelle des sichtbaren Erfolges gelegener Gleichgewichtszustand während der Dauer der Reizung. Vészi hat die einzelnen Typen der Summation und Hemmung am Rückenmark sämtlich in besonders anschaulicher Weise demonstrieren können, indem er die hinteren Rückenmarkswurzeln beim Frosch durchschnitt und ihre zentralen Stümpfe faradisch reizte, während er den Erfolg am Musculus gastrocnemius graphisch verzeichnete. Bei faradischer Reizung der 9. hinteren Wurzel erhält man eine tetanische



A

B

Fig. 88. Hemmung mit Anfangserregung im Rückenmark des Frosches. Die obere Kurve gibt die Reflexkontraktionen des M. gastrocnemius an, die mittlere Linie die Reizung der 10., die untere die Reizung der 9. hinteren Rückenmarkswurzel. Wird die 9. Wurzel faradisch gereizt, so entsteht ein Tetanus, der bei gleichzeitiger kurzer faradischer Reizung der 10. Wurzel nach einer momentanen Steigerung absinkt und sich sofort wieder herstellt, wenn die Reizung der 10. Wurzel aufhört. Bei längerer Dauer des Tetanus, der von der 9. Wurzel aus unterhalten wird, sinkt die Höhe desselben mehr und mehr ab; um so deutlicher tritt bei wiederholten Reizungen der 10. Wurzel die Anfangserregung vor der Hemmung des Tetanus in Form einer summierten Zacke hervor. *A* kürzer dauernde, *B* länger dauernde Hemmungen.

Reflexkontraktion des Gastrocnemius. Bei faradischer Reizung der 10. Wurzel einen ebensolchen nur meistens etwas kürzeren Tetanus. Unterhält man von der 9. Wurzel aus durch faradische Reizung einen reflektorischen Tetanus und reizt man während dessen mit einem kurzdauernden

faradischen Strom von nicht zu geringer Intensität die 10. Wurzel, so summiert sich die Erregung und die tetanische Reflexkontraktion wird höher (Fig. 87). Reizt man dagegen die 10. Wurzel mit einer geringeren Reizintensität oder ist die Erregbarkeit der Zentra durch Ermüdung schon etwas gesunken, so kann man eine ganz kurz dauernde Steigerung des Tetanus mit darauffolgender Hemmung erzielen (Fig. 88). Hier entsteht also durch die Interferenz der Fall der Hemmung mit Anfangstetanus. Reizt man schließlich die 10. Wurzel mit sehr schwachen Strömen so erfolgt jedesmal eine Hemmung des Tetanus der 9. Wurzel ohne Anfangssummation (Fig. 89). Die Tatsache, daß zwei Reizserien, von denen jede einzelne für sich dissimilatorisch erregend wirkt, durch Zusammenwirken eine Hemmung liefern, dürfte allein schon die GASKELL-HERING-sche Hypothese, daß die Hemmungsvorgänge auf einer assimilatorischen Erregung beruhen, unhaltbar machen. Es wäre in keiner Weise ein Verständnis dafür zu gewinnen, wie zwei dissimilatorisch erregende Reize durch ihr gleichzeitiges Zusammenwirken assimilatorisch erregend wirken sollten. Von der 8. und 7. Wurzel aus erhält man auch bei stärkerer

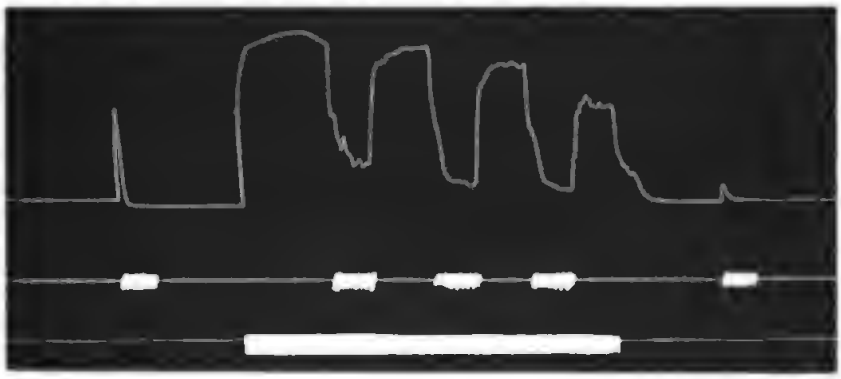


Fig. 89. Hemmung ohne Anfangserregung im Rückenmark des Frosches. Die obere Kurve gibt die Reflexkontraktionen des M. gastrocnemius an, die mittlere die Reizung der 10., die untere die Reizung der 9. hinteren Rückenmarkswurzel. Wird während des durch faradische Reizung der 9. Wurzel unterhaltenen Tetanus die 10. Wurzel ganz schwach gereizt, so tritt eine Hemmung des Tetanus ohne Anfangszuckung ein.

faradischer Reizung fast immer nur eine Hemmung des durch faradische Reizung der 9. Wurzel unterhaltenen Tetanus. Ja, faradische Ströme von so geringer Intensität, daß sie an sich sehr weit unter der Schwelle des sichtbaren Erfolges liegen, wirken von der 7. oder 8. Wurzel auf den Tetanus, der von der 9. Wurzel unterhalten wird, noch immer deutlich hemmend. Die hemmende Wirkung schwacher unterschwelliger Erregungen läßt sich hier ganz besonders augenfällig beobachten.

Diese Hemmung durch schwache, weit unter der Schwelle des sichtbaren Erfolges liegende Erregungen ist im Leben des Zentralnervensystems ein sehr gewöhnlicher Vorgang. An den verschiedensten Stellen im Zentralnervensystem ist das Prinzip realisiert, daß Erregungen, sei es durch zwischengeschaltete Ganglienzellstationen, sei es durch einen geringeren Querschnitt der verbindenden Nervenfasern auf ihrem Wege

abgeschwächt werden, so daß sie mit starkem Dekrement zu ihrem Erfolgsort gelangen, wo sie dann eine hemmende Wirkung entfalten können. So ist es z. B. interessant, daß sich auch die von SHERRINGTON[1]) entdeckten und von ihm und seinen Schülern so eingehend studierten

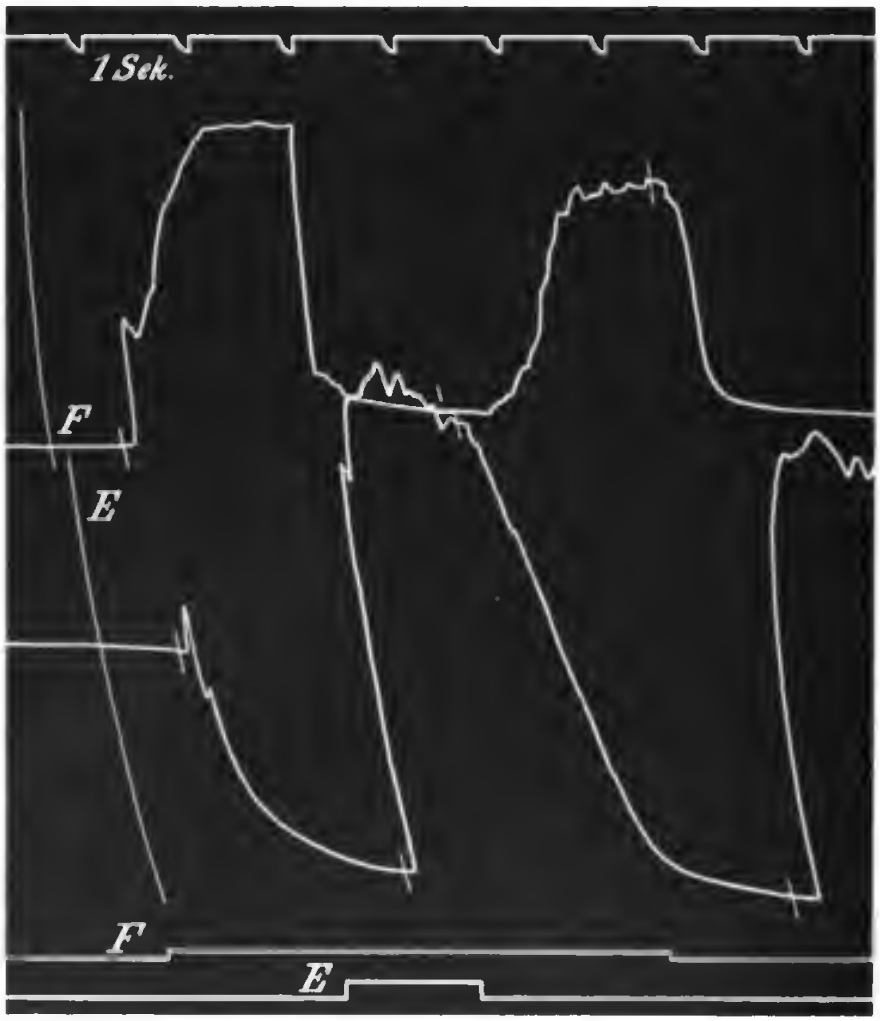


Fig. 90. Beispiel von reziproker Innervation antagonistischer Muskeln bei der Katze. Kurven des Kniebeugers *F* (M. semitendinosus) und des Kniestreckers *E* (M. vastus cruris) desselben Beines. Die unteren Linien geben bei *F* die Reizung des Nervus peroneus der gleichen, bei *E* die Reizung des Nervus peroneus der gekreuzten Körperseite an. Mit der Kontraktion des Flexors *F* erfolgt gleichzeitig die Hemmung des Extensors *E* und umgekehrt. Nach SHERRINGTON.

1) SHERRINGTON. Experimental note on the movements of the Eye. Journ. of Physiol. 1895, Vol. XVII. — On the reciprocal Innervation of antagonistic muscles. Proceed. of the Royal Soc. 1897. — The integrative action of the nervous system. New York 1906. — Reflex inhinbition as a factor in the co-ordination of movements and postures. Quat. Journ. of experimental Physiol. 1913. Vol. VI.

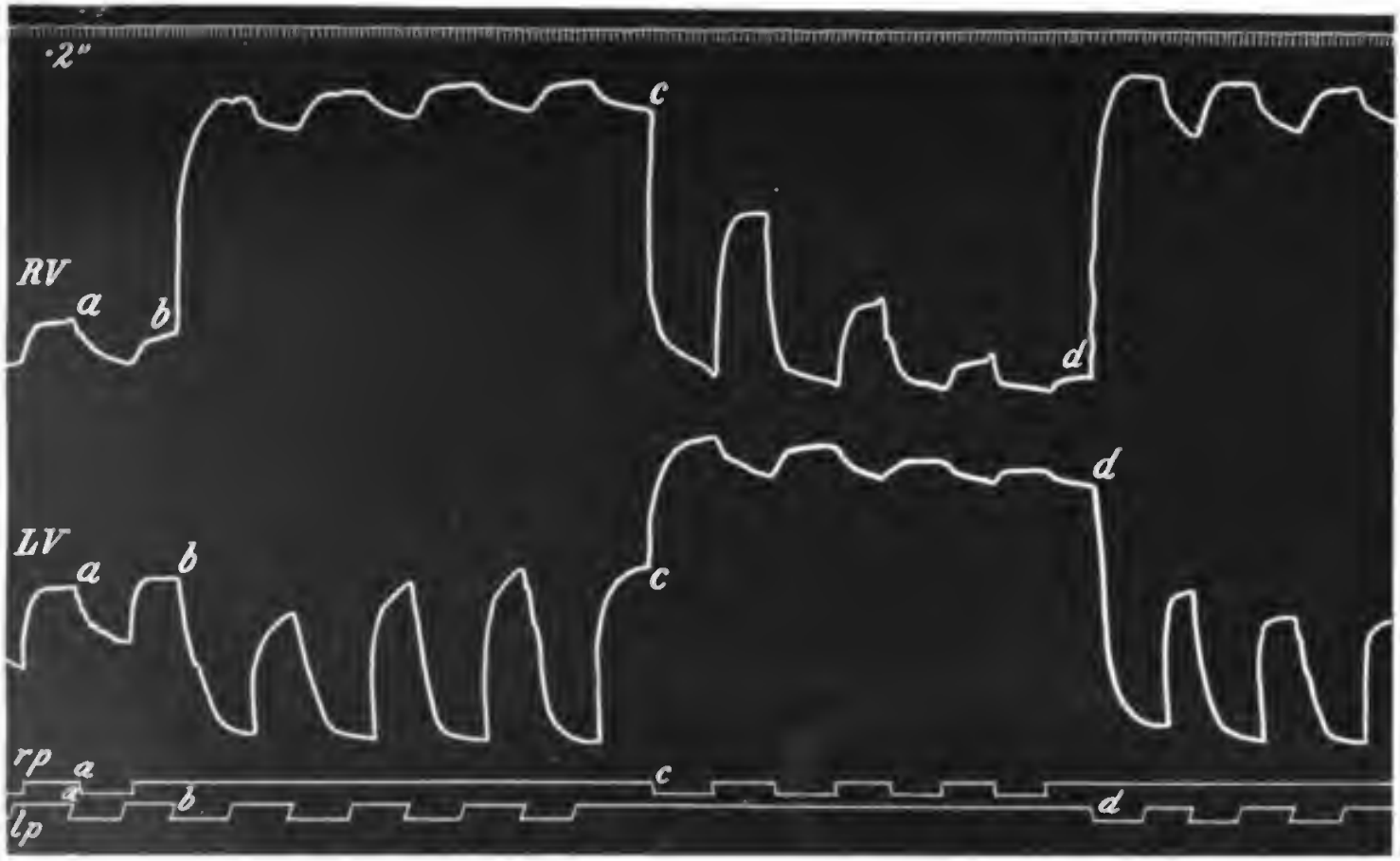


Fig. 91. Beispiel von reziproker Innervation antagonistischer Muskeln bei der Katze. Kurven des Kniestreckers des rechten (*RV*) und des linken Knies (*LV*). *rp* gibt die Reizung des rechten, *lp* die Reizung des linken Nervus peroneus an. Gleichzeitig mit der Kontraktion des rechten Kniestreckers erschlafft der linke und umgekehrt, wie es beim normalen Hunde im langsamen Lauf sich andauernd reflektorisch alternierend vollzieht. Nach Sherrington.

„reziproken antagonistischen Reflexe“ (Fig. 90 u. 91), wie Fröhlich[1]) zeigen konnte, auf dieses Prinzip der Hemmung durch abgeschwächte Erregungen zurückführen lassen. Auf Grund zahlreicher Untersuchungen im Göttinger und Bonner Laboratorium[2]) sind wir jetzt zu folgenden Anschauungen über die Reflexbögen im Rückenmark gekommen. Der einfachste Reflexbogen besteht aus dem Spinalganglienneuron, einem Hinterhornneuron und dem motorischen Neuron der Vorderhörner (Fig. 92). Das ist der direkteste Weg durch das Rückenmark, der zwischen Reiz-

Fig. 92. Fig. 93.

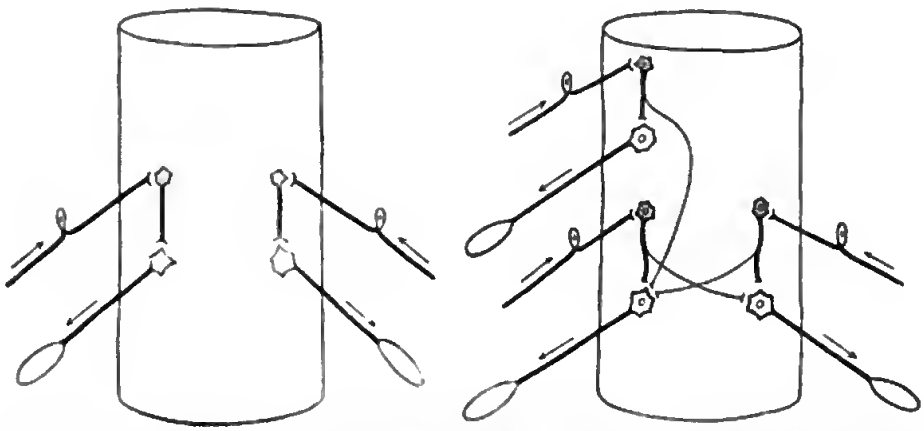


Fig. 92. Schema des einfachsten Reflexweges durch das Rückenmark. Es ist auf der rechten und linken Rückenmarksseite je ein Reflexbogen eingetragen. Die Erregung geht in der Richtung der Pfeile von der Peripherie erst durch das Spinalganglienneuron, dann durch das Hinterhornneuron (grau punktierter Ganglienzellkörper), dann durch das motorische Vorderhornneuron zum Muskel.

Fig. 93. Schema für die Entstehung eines Dekrements bei der Erregungsleitung im Rückenmark unter der Annahme abzweigender Nervenbahnen von geringem Querschnitt. Es sind drei Reflexbögen dargestellt, die einerseits gleichseitige und gekreuzte oder auch agonistische und antagonistische Innervationen, anderseits Reflexe im gleichen und in einem tiefer gelegenen Niveau zum Ausdruck bringen. Die Pfeile geben die Richtung an, in der die Erregung verläuft. Die birnenförmige Ganglienzelle gehört dem Spinalganglienneuron, die punktierte, kleine, sternförmige dem Hinterhornneuron, die große, helle, sternförmige dem Vorderhornneuron, das zum Muskel führt. Die Erregung hat auf dem Wege von der gleichen zur gekreuzten Seite resp. vom Hinterhornneuron des Agonisten zum motorischen Neuron des Antagonisten, sowie vom höheren Niveau zum tieferen eine Nervenbahn von geringerem Querschnitt zu durchlaufen, als auf der gleichen Seite resp. zum Agonisten oder im gleichen Niveau.

1) Fr. W. Fröhlich, Beiträge zur Analyse der Reflexfunktion des Rückenmarks mit besonderer Berücksichtigung von Tonus, Bahnung und Hemmung. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1909, Bd. IX.

2) Max Verworn, Die einfachsten Reflexwege im Rückenmark. Zentralbl. f. Physiol. 1910, Bd. XXIII. — Die allgemein-physiologischen Grundlagen der reziproken Innervation. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1913, Bd. XV. — Tiedemann, Untersuchungen über das absolute Refraktärstadium und die Hemmungsvorgänge im Rückenmark des Strychninfrosches. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1910, Bd. X. — Julius Vészi, Der einfachste Reflexbogen im Rückenmark. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1910, Bd. XI. — Oinuma, Über die asphyktische Lähmung des Rückenmarks strychninisierter Frösche. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1911, Bd. XII. — Satake, Die Lokalisation der Hemmungen im Rückenmark des Strychninfrosches. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1913, Bd. XIV.

Digitized by Google

stelle und Erfolgsorgan existiert. Es ist z. B. der Reflexbogen für einen einfachen gleichseitigen Reflex. Indessen ist es bekannt, daß die Erregung auch von der gleichen Eintrittsstelle des Reizes mit abgeschwächter Intensität zu motorischen Elementen der gekreuzten Seite oder eines tieferen Rückenmarksniveaus gelangen kann. Das ergibt sich aus der Tatsache, daß man durch stärkere Reize von geeigneter Form oder durch Steigerung der Erregbarkeit in den Neuronen der Hinterhörner auch auf diesen Wegen einen Reflexerfolg erzielt. Es fragt sich daher, wie kommt unter normalen Verhältnissen das Dekrement der Erregungswelle, die von der Peripherie her ins Rückenmark eintritt, auf diesen Abzweigungen des Weges zustande?

Für die Abschwächung einer Erregung auf ihrem Wege im Nervensystem kommen zwei Möglichkeiten in Betracht, die, wie es scheint, beide realisiert sind. Das Prinzip der einen besteht in der Einschaltung weiterer Neuronstationen in den Weg der Erregungsleitung. Sind auf dem abgezweigten Wege Ganglienzellen mit einer geringen Entladungsintensität oder geringen Dauer der rhythmischen Entladungsimpulse vorhanden, so läuft die Erregung von dieser Ganglienzellenstation in abgeschwächtem Zustande weiter. Das andere Prinzip besteht darin, daß die verbindenden Nervenfasern auf dem abzweigenden Wege einen geringeren Querschnitt haben (Fig. 93). Die Intensität des Impulses ist abhängig von der Masse lebendiger Substanz, die in der Raumeinheit während der Zeiteinheit zerfällt. Da bei der Erregungsleitung die Erregung eines Querschnittes selbst als Reiz für den folgenden Querschnitt fungiert, so würde auf einer dünneren Nervenfaser die Erregung mit einer geringeren Intensität an der folgenden Ganglienzellstation eintreffen, als auf einer dickeren. Es kann zurzeit noch nicht entschieden werden, welches von beiden Prinzipien speziell bei der Innervation antagonistischer Muskeln realisiert ist[1]). Aber mag das eine oder das andere Prinzip zugrunde liegen, auf alle Fälle werden nach den vorliegenden Erfahrungen die von SHERRINGTON gefundenen Tatsachen ohne weiteres verständlich. Unter allen Umständen nämlich wird bei Reizung der sensiblen Bahn, die eine starke reflektorische Erregung der motorischen Vorderhornneurone eines Muskels hervorruft, gleichzeitig das motorische Vorderhornneuron seines Antagonisten unterschwellig mitgereizt. Das hat auf den ruhenden Antagonisten wie bei den Versuchen VÉSZIS keinen motorischen Erfolg, wohl aber ruft es eine Hemmung hervor, falls das motorische Neuron des Antagonisten sich gerade in Erregung befand. So wird es verständlich, daß die reflektorische Erregung eines Muskels unter normalen Erregbarkeitsverhältnissen gleichzeitig eine Hemmung seines Antagonisten im Gefolge hat.

3. Das Verhalten isobolischer Systeme gegen rhythmische Reizserien.

Schließlich muß ich im Anschluß an diese Erörterungen über die Genese der zentralen Hemmungsvorgänge und ihre Abhängigkeit von der Reizintensität noch einen Punkt berühren, der auf den ersten Blick einen Widerspruch zu enthalten scheint. Wir sind hier bereits mehrmals der Tatsache begegnet, daß zwei Reizserien bei der Interferenz im Nerven-

1) Vergl. darüber MAX VERWORN, Die allgemein-physiologischen Grundlagen der reziproken Innervation. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1913, Bd. XV.

Digitized by Google

system je nach ihrer Intensität einen verschiedenen Erfolg haben können. Bei großer Intensität können wir eine Summation der Erregungen, bei geringer Intensität eine Hemmung erhalten. Man wird fragen, wie ist es möglich, daß schwache Reize eine andere Wirkung haben, wenn doch der Nerv als isobolisches System jede Reizintensität mit der gleichen, nämlich der maximalen Erregung beantwortet? Wenn der Nerv dem „Alles oder Nichts-Gesetz" folgt, so kann er ja offenbar zum Zentrum hin immer nur die gleiche Erregungsintensität leiten, und doch sehen wir bei verschiedener Reizintensität einen ganz verschiedenartigen Reizerfolg auftreten. Hier liegt in der Tat eine Schwierigkeit vor, die bis vor kurzem noch nicht in entscheidender Weise beseitigt werden konnte. Selbstverständlich kann zwischen den beiden Tatsachen kein wirklicher Widerspruch bestehen. Es fragt sich also hier, wie sie miteinander in Einklang zu bringen sind, und da wäre an zwei sehr verschiedene Möglichkeiten zu denken.

Wenn die verschiedenen Reizintensitäten im Nerven stets nur Erregungen von gleicher Stärke hervorrufen, und wir sehen trotzdem bei verschiedenen Reizintensitäten verschiedenartige Wirkungen auftreten, dann muß man sich fragen, ob nicht etwa die verschiedenen Reizintensitäten noch andere als nur Intensitätsverschiedenheiten im Ablauf der Erregungswelle hervorrufen. Dabei kämen speziell Verschiedenheiten im zeitlichen Verlauf in Betracht. Man könnte denken, daß stärkere Reize eine längere Erregungswelle von gleicher Intensität auslösen, als schwächere Reize. Gotch[1]) hat diese Frage experimentell geprüft, aber mit völlig negativem Erfolg. Ein einzelner starker Reiz hat keinen anderen zeitlichen Erregungsablauf zur Folge als ein einzelner schwacher Reiz (Fig. 3, p. 44).

Es gibt aber noch eine andere Möglichkeit, die zu prüfen wäre. Diese Möglichkeit ist mir durch die Untersuchungen Thörners[2]) über die Ermüdung des Nerven in Luft nahegelegt worden. Wie Thörner in seinen Versuchen fand, kann selbst bei einem normalen Nerven in Luft der erste typische Beginn der Ermüdung durch faradische Reize zur Darstellung gebracht werden in der charakteristischen Erregungssummation, die der Nerv nach einer etwa 15 Minuten langen Reizung bei Prüfung mit kurzen faradischen Strömen zeigt, während seine Erregbarkeit, wie sich bei Prüfung mit Einzelinduktionsschlägen ergibt, gleichzeitig herabgesetzt ist. Dabei ist der Grad der Ermüdung des Nerven, d. h. die Intensität der Erregbarkeitsherabsetzung abhängig von der Stärke sowie von der Frequenz der ermüdenden Reizung. Wenn der Nerv mit schwachen faradischen Strömen von geringer Frequenz der Einzelschläge gereizt wird, macht sich gar keine oder nur eine sehr geringe Herabsetzung der Erregbarkeit bemerkbar. Wird der Nerv dagegen mit starken faradischen Strömen von großer Frequenz ermüdet, so sinkt die Erregbarkeit sehr tief. Es ist dadurch bewiesen, daß bei längerer faradischer Reizung des Nerven selbst unter verhältnismäßig sehr günstigen Bedingungen der Sauerstoffversorgung eine Abnahme der Erregbarkeit und damit natürlich eine wirkliche Intensitätsverminderung der Erregungswelle, die er fortleitet, eintritt, eine Intensitätsverminderung

1) Gotch, The submaximal electrical response of nerve to a single stimulus. Journ. of Physiol. 1902, Vol. XXVIII.

2) Thörner, Weitere Untersuchungen über die Ermüdung des markhaltigen Nerven: Die Ermüdung in Luft usw. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1910, Bd. X.

Digitized by Google

der Erregungswelle, die um so größer wird, je stärker die ermüdende Reizung ist. Mit anderen Worten: bei länger dauernder faradischer Reizung verwandelt sich der Nerv aus einem System von isobolischem Charakter in ein heterobolisches System, indem die Intensität der Erregung, die er fortleitet, je nach der Reizintensität verschieden ist.

Diese Tatsache der Umwandlung isobolischer in heterobolischer Systeme durch Ermüdung haben wir bei unseren Untersuchungen am Nervensystem auch an anderen Objekten gefunden. So hat Vészi[1]) für die Zentra des Strychninfrosches, die ebenfalls isobolischen Charakter haben, nachgewiesen, daß dieselben, wenn sie für schwächere faradische Reize ermüdet sind, durch sukzessive Verstärkung der faradischen Reizung immer wieder zu Reaktionen veranlaßt werden können.

Nach diesen und ähnlichen Erfahrungen ist es zweifellos, daß isobolische Systeme während einer erregenden Reizung einen heterobolischen Charakter annehmen und erst einige Zeit nach dem Aufhören derselben und vollkommener Herstellung des ursprünglichen Stoffwechselgleichgewichts wieder ihren isobolischen Charakter zurückgewinnen. Das gestattet uns, die charakteristischen Eigenschaften der isobolischen Systeme etwas genauer zu präzisieren, als es bisher möglich war: das „Alles- oder Nichts-Gesetz", sowie alle die Eigenschaften, die es im Gefolge hat, wie die dekrementlose Leitung, die Unfähigkeit Erregungen zu summieren usw. haben bei diesen Systemen nur relative Gültigkeit. Sie sind nur realisiert im Zustande des ungestörten Stoffwechselgleichgewichts.

Nur wenn die Reize in Intervallen aufeinander folgen, die größer sind, als die Dauer des Refraktärstadiums, haben Reize aller Intensitäten, die überhaupt über der Reizschwelle liegen, gleichen Reizerfolg. Während des Refraktärstadiums und infolgedessen während der Ermüdung, Erstickung, Abkühlung, Narkose usw. kurz während aller Zustände, in denen das Refraktärstadium verlängert und die Erregbarkeit herabgesetzt ist, verlieren dagegen diese Systeme ihre isobolischen Eigenschaften und werden heterobolisch. Daß sie in diesem Zustande auch die Fähigkeit gewinnen, Erregungen zu summieren, bedarf noch einer näheren Präzisierung, damit kein Mißverständnis entsteht. Wenn wir bei diesen Systemen von einer Summation der Erregungen unter dem Einfluß faradischer Reize sprechen, so kann dabei selbstverständlich niemals von einer Steigerung des Reizerfolgs über die Erregungshöhe hinaus die Rede sein, die das isobolische System in seinem normalen Zustand auf einen Einzelreiz hin zeigt, denn diese Erregungshöhe ist ja selbst allein schon stets maximal. Es handelt sich vielmehr immer nur um eine relative Summation der infolge der Ermüdung an sich viel niedriger gewordenen Erregungen, die der Einzelreiz der Serie hervorruft.

Auf Grund dieser Verhältnisse wird es nun verständlich, daß die Erregungen bei andauernder schwacher faradischer Reizung eines Nerven nach Erreichung des Gleichgewichtsniveaus eine geringere Intensität haben können, als bei andauernd starker Reizung, denn wenn der Nerv durch relative Ermüdung die Eigenschaften eines heterobolischen Systems

1) Julius Vészi, Zur Frage des Alles- oder Nichts-Gesetzes beim Strychninfrosch. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1911, Bd. XII.

annimmt, dann rufen schwache Reize eine schwächere, starke eine stärkere Erregung hervor.

Nehmen wir also an, daß diese charakteristischen Veränderungen des isobolischen Charakters der elementaren Nervenfaser, die wir bei der Ermüdung durch andauernde faradische Reizung tatsächlich nachweisen können, bereits gleich nach dem Einsetzen der faradischen Reizung ihre Entwicklung beginnen, so wären die verschiedenartigen Interferenzwirkungen, die wir bei schwacher und bei starker faradischer Reizung zentripetaler Nervenbahnen hinsichtlich des Reflexerfolges bemerken, ohne weiteres verständlich, obwohl der Nerv in seinem Ruhezustande ein isobolisches System repräsentiert. Es mußte also experimentell der Nachweis geführt werden, daß sich in der Tat schon nach ganz kurzer Dauer der faradischen Reizung die genannten Veränderungen im Charakter des Systems zu entwickeln beginnen. Thörner hat in seinen Experimenten den Nerven immer mindestens 4 Minuten faradisch gereizt und immer nach einer Reizperiode von dieser Dauer die Erregbarkeit gesunken gefunden. Nach kürzerer Zeitdauer der ermüdenden Reizung hat Thörner keine Erregbarkeitsprüfungen ausgeführt. Es ist aber höchst wahrscheinlich, daß der Gleichgewichtszustand der Erregbarkeitserniedrigung bereits in viel kürzerer Zeit erreicht wird. Ja, wir werden sogar unabweislich zu der Annahme gezwungen, daß schon nach dem ersten Einzelreiz der faradischen Reizserie in minimalem Grade die Veränderung vorhanden sein muß, die nachher durch häufige Wiederholung und allmähliche Verstärkung in wahrnehmbarem Grade dem System den heterobolischen Charakter gibt. Durch die Ermüdung wird das Refraktärstadium, wie wir sahen, nur allmählich mehr und mehr verlängert und dadurch deutlicher erkennbar gemacht. Da die Reize bei der faradischen Reizung in gleichen Intervallen aufeinander folgen, so müssen die einzelnen Reize schon von Anfang an immer eintreffen, ehe das Refraktärstadium vollständig abgeklungen ist, sonst könnte in Thörners Versuchen auch bei dauernder Reizung keine Ermüdung entstanden sein. Die Intervalle zwischen den Einzelreizen der faradischen Reizserie müssen schon bei diesem leichten Ermüdungsgrade etwas kürzer sein als die Dauer des Refraktärstadiums bis zu seinem vollständigen Ablauf. Da ist es nun in diesem Zusammenhange interessant, daß Thörner bereits mit 10—12 Reizen in der Sekunde ausnahmslos deutlich Ermüdungssymptome bekam. Bei einer noch geringeren Zahl von Reizen war der Erfolg nicht immer vorhanden. Daraus läßt sich für den Nerven die Dauer des gesamten Refraktärstadiums bis zur Erreichung des völligen Gleichgewichtszustandes unter den gegebenen Versuchsbedingungen leicht berechnen. Legen wir die Zahl von 10 Reizen in der Sekunde zugrunde, als diejenige, bei der sich eben noch ein leichter Ermüdungszustand während dauernder Reizung herstellt, so können wir sagen, daß das Refraktärstadium in seiner Totalität etwas länger als eine Zehntel Sekunde sein muß. Wenn Gotch in seiner früher zitierten Untersuchung das Refraktärstadium des normalen Nerven nach einem Einzelreiz auf etwa 0,005 Sekunden bestimmt hat, so steht diese Bestimmung natürlich durchaus in gar keinem Widerspruch mit der eben gefundenen Zahl. Gotch hat nur die Dauer des absoluten Refraktärstadiums für den Nerven gemessen, während dessen der Nerv überhaupt nicht erregbar ist.

Dagegen gibt meine aus THÖRNERS Versuchen abgeleitete Zahl die Dauer des gesamten Refraktärstadiums für den Nerven an, vom Beginn der Erregung bis zur vollständigen Wiederherstellung seines Stoffwechselgleichgewichts und seiner spezifischen Erregbarkeit. Es ist also klar, daß bereits nach dem ersten Reiz diejenige Veränderung entsteht, die dem Nerven für die Dauer des Refraktärstadiums den Charakter eines heterobolischen Systems verleiht. Auf meinen Wunsch hat nun VÉSZI noch auf einem anderen Wege eine experimentelle Prüfung dieses Ergebnisses unternommen und dasselbe in vollem Umfange bestätigt. VÉSZI[1]) hat den N. ischiadicus des Frosches mit den faradischen Strömen eines Schlitteninduktoriums von 30 Unterbrechungen in der Sekunde gereizt und die Aktionsströme desselben mittels des Saitengalvanometers dargestellt und photographisch registriert. Es zeigte sich dabei, daß in der Tat schon nach dem ersten Reiz eine allmähliche Abnahme der Kurvenhöhen des Aktionsstromes beginnt, die besonders bei Anwendung schwacher Reizintensitäten deutlich zu sehen ist.

Durch diese Feststellungen ist zugleich eine Schwierigkeit beseitigt, die früher von HOFMANN[2]) und von CREMER[3]) gegen die Annahme des „Alles oder Nichts-Gesetzes" für die markhaltige Nervenfaser geltend gemacht worden ist, das ist das eigentümliche von SCHIFF[4]) entdeckte Verhalten des Nerven, je nachdem man ihn mit schwachen oder starken faradischen Reizen erregt. Dieses von zahlreichen Forschern, wie PFLÜGER, WEDENSKY, HOFMANN, FRÖHLICH, VÉSZI, KEITH LUCAS und anderen in neuerer Zeit mit mannigfaltigen Variationen immer wieder dargestellte Phänomen besteht in seiner bekanntesten Form in folgender Tatsache. Wenn der Nerv eines Nervmuskelpräparates auf seiner mittleren Strecke narkotisiert wird, dann kann man ein bestimmtes Stadium der Erregbarkeitsherabsetzung dieser Strecke erhalten, in dem ein auf das zentrale normale Ende des Nerven einwirkender faradischer Strom je nach seiner Intensität einen verschiedenen Erfolg am Muskel hervorbringt. Bei schwachen faradischen Strömen verfällt der Muskel in Tetanus, bei starken zeigt er nur einen Anfangstetanus und dann eine Hemmung während der weiteren Dauer der faradischen Reizung. Man sagte sich: würde das „Alles oder Nichts-Gesetz" für den Nerven Gültigkeit haben, dann müßte es ganz gleichgültig sein, ob der Reiz schwach oder stark wäre, der Erfolg müßte, wenn der Reiz überhaupt wirksam ist, immer derselbe sein. Auf Grund der eben geschilderten Erfahrungen wird es nunmehr verständlich, daß faradische Reize von verschiedener Stärke auch Erregungen von verschiedener Intensität am Nerven hervorrufen können, obwohl der Nerv im normalen Zustande ein isobolisches

1) JULIUS VÉSZI, Untersuchungen über die Ermüdbarkeit des markhaltigen Nerven und über die Gültigkeit des Alles- oder Nichts-Gesetzes bei demselben. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1912, Bd. XIII.

2) F. B. HOFMANN, Studien über den Tetanus. III. Zur Erklärung der scheinbaren Hemmungen am Nervmuskelpräparate. Pflügers Archiv 1904, Bd. 103.

3) M. CREMER, Die allgemeine Physiologie des Nerven. In NAGELS Handb. der Physiol. des Menschen 1909, Bd. IV, 2. Hälfte.

4) MORITZ SCHIFF, Experimentelle Untersuchungen über die Nerven des Herzens. Tübinger Archiv f. physiol. Heilkunde 1849, Bd. VIII. — Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Schauenburg 1858—1859. — Recherches sur les nerfs dits arrestateurs. Archives des Sciences physiques et naturelles 1877—1878.

System ist. Dieser scheinbare Widerspruch klärt sich eben dadurch auf, daß der Nerv bei faradischer Reizung sehr schnell relativ ermüdet und im ermüdeten Zustande infolge der Herabsetzung seiner Erregbarkeit auf schwache und starke Reize verschieden reagiert.

E. Zusammenfassung.

Ich habe hier versucht, das zum Teil außerordentlich komplizierte Getriebe der Interferenzwirkungen aus seinen elementaren Grundlagen herzuleiten und so die auf den ersten Blick recht schwierigen Verhältnisse aus einigen wenigen allgemeinen Tatsachen verständlich zu machen. Es hat sich dabei gezeigt, daß die ganze Fülle spezieller Interferenzwirkungen sofort Einheitlichkeit erkennen läßt, sobald man sich den charakteristischen Ablauf der einzelnen Erregung vergegenwärtigt. Der veränderte Zustand, in dem sich die lebendige Substanz bis zum vollständigen Abklingen der Erregung befindet, stellt die Basis vor, auf der die neue Wirkung des zweiten Reizes sich aufbaut. Dieser Zustand unterliegt aber selbst während des ganzen Ablaufs der ersten Reizwirkung einer allmählichen Änderung bis das ursprüngliche Gleichgewicht des Ruhestoffwechsels durch innere Selbststeuerung wieder hergestellt ist. Es ist daher selbstverständlich, daß der zweite Reiz, welcher einwirkt, je nach dem momentanen Zustande, in dem er das lebendige System antrifft, verschiedene Erfolge haben muß. Je nach dem Intervall, in dem der zweite Reiz nach dem ersten folgt, ist dieser Zustand des lebendigen Systems verschieden. Vor allem sind also die zeitlichen Verhältnisse des Erregungsablaufs und der Erregbarkeitserniedrigung ausschlaggebend. Der zweite wichtige Faktor ist die Intensität des zweiten Reizes. Die Relation beider Faktoren zueinander bestimmt den Erfolg. Aber auch die spezifischen Erregbarkeitsverhältnisse des gegebenen Systems kommen wesentlich in Betracht. Es ist wichtig, ob das lebendige System isobolischen oder ob es heterobolischen Charakter besitzt. Es ist ferner wichtig, ob es eine geringe oder große Reaktionsgeschwindigkeit hat, und es ist schließlich wichtig, ob es schnell oder langsam ermüdet. Von allen diesen Momenten hängt es ab, ob der zweite Reiz eine wahrnehmbare Erregung erzielt oder ob er in das absolute oder relative Refraktärstadium fällt und äußerlich unwirksam bleibt. Von diesen Faktoren hängt es ferner ab, ob bei Interferenz von zwei rhythmischen Reizserien im gegebenen Falle eine gegenseitige Summation oder eine Hemmung der Erregungen resultiert. Hier liegt der Schlüssel für das Verständnis der großen Mannigfaltigkeit aller Interferenzwirkungen. Durch Bestimmung dieser verschiedenen Faktoren im gegebenen Einzelfalle und durch sukzessive Hinzufügung des einen zum anderen können wir den Erfolg der Interferenz in jedem Spezialfalle synthetisch konstruieren. Das komplexe Getriebe der verschiedenen ineinander greifenden Faktoren, das wir nicht mit einem einzigen Blick zu übersehen vermögen, vermag unsere Erkenntnis sofort zu erfassen, sobald wir es nacheinander aus seinen Elementen aufbauen. So ist auch der Mund nur nach einander imstande, anschaulich zu machen, was er nicht mit einem einzigen Wort nebeneinander zu schildern vermag.

Digitized by Google

IX. Rhythmische Entladungen.

Inhalt: A. Systematik der rhythmischen Vorgänge in der Organismenwelt, p. 227. — 1. Beispiele von rhythmischen Vorgängen verschiedener Frequenz, p. 227. — 2. Die Frage der automatischen Rhythmik, p. 230. — 3. Rhythmische Reizwirkungen, p. 237. — B. Die Analyse der rhythmischen Entladungen, p. 242. — 1. Das Problem der Rhythmik, p. 242. — 2. Rhythmische Vorgänge in leblosen Systemen, p. 244. — 3. Die Bedingungen der Rhythmenbildung in lebendigen Systemen, p. 246. — 4. Erregbarkeit und Ruhestoffwechsel, p. 250. — 5. Rhythmik und Refraktärstadium, p. 252. — a) Rhythmische Entladungen auf einen kontinuierlichen Reiz, p. 252. — b) Rhythmische Entladungen auf rhythmische Reize von größerer Frequenz, p. 253. — c) Rhythmische Entladungen auf einen momentanen Einzelreiz, p. 256.

Die Beschäftigung mit den Interferenzwirkungen der Reize hat uns bereits zu einer Gruppe von Erregungsvorgängen geführt, die sich in einer Rhythmik von Lebensäußerungen bemerkbar machen, und die Analyse der Wirkungen von rhythmischen Reizserien hat uns die Gesetzmäßigkeiten, die diese Rhythmik beherrschen, bis zu einem gewissen Grade aufgedeckt. Das Gebiet der rhythmischen Lebensäußerungen ist aber viel umfassender und enthält noch Probleme von allgemeiner Bedeutung, die bisher nicht berührt wurden. Da diese Probleme der Rhythmik auf das Engste mit dem Ablauf des Erregungsvorganges verknüpft sind, so erfordern sie hier eine gesonderte Behandlung.

A. Systematik der rhythmischen Vorgänge in der Organismenwelt.

1. Beispiele von rhythmischen Vorgängen verschiedener Frequenz.

Das Vorkommen von Lebensäußerungen, die in regelmäßigen Intervallen auftreten, hat in allen drei organischen Reichen, im Protistenreich, im Pflanzenreich, im Tierreich bekanntlich eine sehr große Verbreitung. Dabei variiert die Dauer des Intervalles, d. h. die Frequenz des Rhythmus bei den verschiedenen Fällen in außerordentlich weiten Grenzen.

Die größte Frequenz der rhythmischen Tätigkeit findet sich wohl bei den quergestreiften Muskeln. Hier stehen die Muskeln der Insekten obenan. Die rhythmischen Kontraktionen der Flugmuskeln erreichen hier, wie sich aus den graphischen Untersuchungen von Marey[1]) ergibt, Frequenzen von mehr als Hundert in der Sekunde.

1) Marey, Détermination expérimentale du mouvement des ailes des insectes pendant le vol. Comptes rendus de l'Académie des sciences. Tome LXVII, 1868, pag. 1341.

Bei der Wespe fand MAREY 110, bei der Biene 190, bei der Hummel 240 und bei der Stubenfliege sogar 330 Kontraktionen der Flügelmuskeln in der Sekunde. Die willkürlichen Kontraktionen der Skelettmuskulatur bei Wirbeltieren stellen ebenfalls rhythmische Erregungen von großer Frequenz vor, doch werden hier nirgends so hohe Werte erreicht, wie bei den Insektenmuskeln. Die scheinbar kontinuierliche Verkürzung, die ein Skelettmuskel unter dem Einfluß der Innervation von der Großhirnrinde her erfährt, ist schon lange auf Grund des Muskeltones als ein diskontinuierlicher Erregungsvorgang bekannt und man hat für den Menschen aus dem Muskelton die Zahl der latent in der willkürlichen Muskelkontraktion enthaltenen Einzelerregungen früher gewöhnlich auf etwa 20 in der Sekunde berechnet. Die Untersuchungen von PIPER[1]), welche die Frequenz der rhythmischen Erregungsstöße direkt aus dem Elektromyogramm ermittelten, haben indessen etwas höhere Werte ergeben. PIPER findet 47—50 Einzelerregungen pro Sekunde. Noch bedeutend höhere Frequenzen haben neuerdings DITTLER und GÜNTHER[2]) gefunden, die mit dem Saitengalvanometer Werte von 120—180 in der Sekunde beobachteten. In gleicher Weise wie die willkürliche Muskelkontraktion hat auch die reflektorische Muskelkontraktion rhythmisch-intermittierenden Charakter. Alle tonischen Reflexkontraktionen sind, wie bereits erwähnt, Ausdruck rhythmischer Erregungen, wenn sie auch äußerlich sich als gleichmäßig kontinuierliche Verkürzungen darstellen. Das gilt für den dauernden Tonus der Sphinkterenmuskeln ebenso wie für die zeitlich begrenzten Kontraktionen der Skelettmuskeln bei der Erhaltung und Korrektion der Körperlage und Haltung, wie auch für die rhythmisch wiederkehrenden Kontraktionen der Atemmuskeln[3]). Das gilt ferner für die glatten Muskeln in gleicher Weise wie für die quergestreiften.

Bei allen diesen Muskelkontraktionen von tonischem Charakter werden aber die rhythmisch-intermittierenden Entladungsimpulse den Muskeln vom Zentralnervensystem zugesandt. Die Zentra des Nervensystems sind also selbst der Sitz rhythmischer Erregungsvorgänge und es ist nach allen bisherigen Erfahrungen nicht unwahrscheinlich, daß überhaupt alle nervösen Entladungsimpulse, auch wenn sie noch so kurzdauernd sind, im normalen Geschehen des Nervensystems immer rhythmisch-intermittierenden Charakter haben.

Außer diesen schnellen Rhythmen, deren Auflösung in Einzelerregungen nur durch Apparate von sehr geringem Trägheitsmoment wie Saitengalvanometer oder Oszillograph möglich wird, sind aber bei Muskeln unter dem Einfluß des Nervensystems oder anderer Reize auch langsamere Rhythmen in allen möglichen Abstufungen der Frequenz verbreitet. Die Herztätigkeit mit ihrer Frequenz von etwa 72 Kontraktionen in der Minute, die Atembewegungen mit einem Rhythmus von 18 Zwerchfellkontraktionen in der Minute sind bekannte Beispiele vom

1) PIPER, Über den willkürlichen Muskeltetanus. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1907, Bd. 119.

2) DITTLER u. GÜNTHER, Über die Aktionsströme menschlicher Muskeln bei natürlicher Innervation usw. Pflügers Arch. 1914, Bd. 155.

3) DITTLER, Über die Innervation des Zwerchfells als Beispiel einer tonischen Innervation. Pflügers Arch. 1910, Bd. 131. — Über die Aktionsströme des Nervus phrenicus bei natürlicher Innervation. Ebenda 1910, Bd. 136.

Menschen. Bei anderen Bewegungsformen haben die Rhythmen wieder andere Frequenz. Die Bewegungen der Extremitätenmuskeln bei der Lokomotion der meisten Tiere, der Wirbellosen sowohl wie der Wirbeltiere, haben während des Gehens, Laufens, Kriechens, Fliegens, Schwimmens usw. rhythmischen Charakter von allen möglichen Frequenzen der Einzelkontraktionen. Hier sind aber doch die Frequenzen immer so gering, daß das Auge selbst den Einzelbewegungen zu folgen vermag.

Ein anderer Bewegungstypus, der bei lebhafter Tätigkeit der Zelle immer rhythmisch-intermittierend verläuft, ist die Flimmerbewegung, die in ihren mannigfaltigen Modifikationen als Bewegung von Geißeln, Flimmerhaaren, Wimpern, undulierenden Membranen und Schwimmplättchen bei einzelligen Protisten, wie bei Schwärmsporen von Pflanzen, wie bei den Flimmerepithelien sämtlicher Tiere weit verbreitet auftritt. Hier ist die Frequenz durchschnittlich etwas geringer als bei der tonischen Muskelkontraktion. ENGELMANN[1]) hat bereits genauere Zahlen für diese Frequenzen angegeben. Er beobachtete, wenn die Bewegung soweit verlangsamt war, daß ein Zählen stattfinden konnte, immer noch 6 bis 8 Schläge in der Sekunde, und schloß daraus, daß die Frequenz im günstigsten Fall erheblich größer sein wird. In der Tat sind die Frequenzen auch von MARTIUS[2]) auf stroboskopischem Wege direkt mit Werten von 11—12 Schlägen im Mittel und 16—17 im Maximum beobachtet worden. Dagegen scheint die Bewegung der langen Geißelfäden bei flagellaten Infusorien durchschnittlich eine geringere Frequenz zu haben, als die Flimmerbewegung der Epithelzellen und ziliaten Infusorien. So fand PROWAZEK[3]) bei Monas, Oikomonas, Euglena und anderen Flagellaten Schwingungsfrequenzen von 94 in der Minute. Selbstverständlich hängen hier die Frequenzen wie alle Lebensäußerungen poikilothermer Organismen wesentlich von der Temperatur ab.

Eine andere Lebensäußerung, die in einzelnen Fällen rhythmisch auftritt, ist die Lichtproduktion. Bei Luciola italica erfolgt das Leuchten der als Leuchtorgan entwickelten letzten beiden Hinterleibssegmente rhythmisch 60—80mal in der Minute[4]). Dabei schwillt das Licht jedesmal zum Maximum seiner Intensität an und auf ein Minimum wieder ab, ohne aber vollständig zu erlöschen. Der Rhythmus ist auch hier, wie ich nachweisen konnte, abhängig vom Zentralnervensystem und zwar liegt das Zentrum, das die Impulse zum Leuchtorgan entsendet, in den Ganglien des Schlundringes.

Ein speziell bei den einzelligen Organismen weit verbreitetes Beispiel rhythmischer Lebenstätigkeit liefern die pulsierenden Vakuolen. Diese im Innern der Zelle gelegenen, meist runden, aber auch häufig langgestreckten und nicht selten mit komplizierten Kanalsystemen verbundenen, vom kontraktilen Protoplasma rings umgebenen Räume

1) ENGELMANN, Physiologie der Protoplasma- und Flimmerbewegung. Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. I, Teil 1. Leipzig 1879.

2) MARTIUS, Methode zur absoluten Frequenzbestimmung der Flimmerbewegung auf stroboskopischem Wege. Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt., Suppl. 1884.

3) PROWAZEK, Protozoënstudien II. Arb. a. d. Zool. Inst. d. Univ. Wien 1900, Bd. XII.

4) MAX VERWORN, Ein automatisches Zentrum für die Lichtproduktion bei Luciola italica L. Zentralbl. f. Physiol., Mai 1892.

füllen sich mit Flüssigkeit aus dem Innern und entleeren dieselbe nach außen durch abwechselnde Diastolen und Systolen von verhältnismäßig langsamem Rhythmus. Bei Paramaecium fand Pütter[1]) unter Zimmertemperatur ein Intervall von 16 Sekunden zwischen den einzelnen Systolen, Wallengren[2]) ein solches von 15—20 Sekunden und Joseph und Prowazek[3]) bei Temperaturen zwischen 32° und 5° C Intervalle von etwa 6—25 Sekunden.

Rhythmische Vorgänge von ganz bedeutend geringerer Frequenz stellen die durch den Wechsel der Tageszeiten bei den verschiedensten Organismen bedingten Schwankungen in den Lebensäußerungen vor. Im Pflanzenreich sind es die Tag- und Nachtstellungen der Blätter und Blütenteile, die einen regelmäßigen Rhythmus zeigen. Im Tierreich ist es der Wechsel zwischen Wachen und Schlafen, der dieselbe Rhythmik zum Ausdruck bringt.

Rhythmenbildung mit noch viel größeren Intervallen finden wir in der Menstruation der Säugetiere, die beim Menschen durchschnittlich in vierwöchigem Rhythmus erfolgt.

Auch Rhythmen mit Jahresintervallen sind weit verbreitet im Pflanzen- wie im Tierreich in den Jahresschwankungen des Wachstums der Blütenbildung, der Laubbildung usw., im Wechsel der Hautbekleidung, im Winterschlaf usw.

Schließlich sind auch während des kontinuierlichen Wachstums in vielen Fällen spezielle Rhythmenbildungen zu beobachten, wie z. B. das langsame rhythmische Intermittieren in der Pigmentablagerung bei dem Schalenwachstum der Mollusken usw., das zu der Bildung der charakteristischen Farbenmuster der Schnecken- und Muschelgehäuse führt.

Kurz die mannigfaltigsten Lebensäußerungen bei den verschiedensten Formen der lebendigen Substanz können in rhythmischem Wechsel auftreten, und der physiologischen Analyse erwächst die Aufgabe, die Bedingungen für diese Rhythmenbildungen zu erforschen.

2. Die Frage der automatischen Rhythmik.

Ein Blick auf die hier angeführten Beispiele zeigt uns zunächst eine weitgehende Verschiedenartigkeit der einzelnen Fälle und legt den Wunsch nahe, die Mannigfaltigkeit nach bestimmten Gesichtspunkten zu ordnen.

Das gemeinschaftliche Moment in allen genannten Beispielen liegt lediglich in der Tatsache, daß bei ihnen normale Lebensäußerungen schnellere oder langsamere rhythmische Schwankungen zeigen. Durchaus nicht einheitlich dagegen erscheint die Genese dieses Rhythmus in den verschiedenen Fällen. In einigen Beispielen ist dieselbe ohne weiteres verständlich aus der rhythmischen Einwirkung der äußeren Reize, wie der rhythmischen Nervenimpulse bei der Muskeltätigkeit und bei der

1) A. Pütter, Studien über Thigmotaxis bei Protisten. Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt., Suppl. 1900.

2) Wallengren, Inanitionserscheinungen der Zelle. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1902, Bd. I.

3) Joseph u. Prowazek, Versuche über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf einige Organismen, besonders auf deren Plasmatätigkeit. Ebenda 1902, Bd. I.

Lichtproduktion oder aus der Wirkung der rhythmisch schwankenden Licht- und Temperaturreize bei den Tages- und Jahresrhythmen usw. In anderen Beispielen lassen sich solche äußeren, rhythmisch einwirkenden Reize nicht ohne weiteres erkennen, wie bei den rhythmischen Entladungen der Zentra, bei der Flimmerbewegung, den Vakuolenpulsationen, den Menses, den intermittierenden Pigmentablagerungen usw. Es entsteht daher zunächst die Frage, ob der Gruppe von rhythmischen Vorgängen, bei denen der Rhythmus durch äußere rhythmisch-intermittierende Reize bedingt ist, tatsächlich eine andere Gruppe gegenübersteht, bei der die Bedingungen für den Rhythmus im lebendigen System selbst gelegen sind. Diese Frage berührt ein Problem, das schon der älteren Physiologie mancherlei Schwierigkeiten bereitet hat. Ich meine das Problem der Automatie.

Seit alter Zeit pflegt man automatische oder spontane Lebensäußerungen zu unterscheiden von denjenigen, die durch Reize ausgelöst werden. Eine solche Unterscheidung hat eine gewisse Berechtigung, wenn die dabei verwendeten Begriffe vom Standpunkte einer konditionalen Betrachtungsweise scharf präzisiert werden, sie führt aber zu Widersprüchen und falschen Vorstellungen, wenn die Begriffe in einseitig kausaler Weise gefaßt werden. Zunächst darf diese Unterscheidung nicht ausdrücken wollen, daß die betreffenden Lebensäußerungen eine Ursache haben, die in einem Falle innerhalb des lebendigen Systemes, im anderen außerhalb desselben gelegen sei.

Keine Lebensäußerung hat eine einzige „Ursache", d. h. wird von einem einzigen Faktor hervorgebracht. Jede Lebensäußerung ist immer bedingt durch eine große Anzahl verschiedener Faktoren, von denen die einen innerhalb, die anderen außerhalb des lebendigen Systems liegen. Für das Zustandekommen einer Lebensäußerung, welcher Art sie auch sei, ist immer ein Komplex von inneren und äußeren Lebensbedingungen nötig. Daraus ergibt sich schon von selbst, wie unzutreffend weiterhin die Vorstellung von dem Wesen der „Spontaneität" oder „Automatie" wäre, welche die spontanen oder automatischen Lebensäußerungen im Gegensatz zu den Reizwirkungen als von dem umgebenden Medium völlig unabhängige Vorgänge betrachtete. Es gibt keine Systeme, die Lebensäußerungen zeigen würden, wenn man sich alle von außen her einwirkenden Faktoren ausgeschaltet dächte, ganz abgesehen davon, daß isolierte Systeme in Wirklichkeit überhaupt nicht existieren, sondern lediglich eine für praktische Zwecke geschaffene Fiktion vorstellen. Also auch für das Zustandekommen der spontanen oder automatischen Lebensäußerungen ist das Vorhandensein der vom Medium her auf das lebendige System einwirkenden Faktoren unerläßlich und man könnte demnach geneigt sein, die Unterscheidung von automatischen Lebensäußerungen und solchen, die durch äußere Reize hervorgebracht werden, überhaupt zu verwerfen. Indessen die konditionistische Auffassung des Reizbegriffes, wie sie oben[1]) entwickelt worden ist, die den Reizbegriff definiert in Relation zu den äußeren Lebensbedingungen, gestattet es doch, die alte Unterscheidung in eine klare und präzise Form zu bringen, in der sie brauchbar erscheint.

1) Vgl. Kap. II.

Wir haben den Begriff des Reizes in seiner allgemein gültigen Form definiert als eine Veränderung in den äußeren Lebensbedingungen eines lebendigen Systems. Die Änderung in den Lebensäußerungen, die eine solche Schwankung irgend einer der äußeren Lebensbedingungen am lebendigen System zur Folge hat, ist demnach charakterisiert als Reizwirkung. Demgegenüber können wir alle Lebensäußerungen, die sich abspielen, solange in den äußeren Lebensbedingungen keinerlei Veränderungen auftreten, als automatische Lebensäußerungen bezeichnen. In diesem Sinne ist z. B. der Ruhestoffwechsel eine automatische Lebensäußerung. Selbstverständlich handelt es sich hier ebenso wie bei jeder speziellen automatischen Lebensäußerung um einen abstrahierten Begriff und es gelten dafür allgemein die Bemerkungen, die oben speziell hinsichtlich der Begriffe Ruhestoffwechsel und Reizstoffwechsel gemacht wurden[1]).

Im vorliegenden Falle fragt es sich also, ob in diesem Sinne automatische Rhythmenbildung in lebendigen Systemen überhaupt vorkommt. Bisweilen sind Zweifel an der Existenz einer automatischen Rhythmik solcher Art geäußert worden, und es ist zuzugeben, daß im gegebenen Fall, wenn sich keine äußeren Reize als Bedingungen für eine bestehende Rhythmik nachweisen lassen, die Entscheidung, ob solche wirklich nicht vorhanden sind, auf beträchtliche Schwierigkeiten stoßen kann. Indessen scheint es mir doch kaum zweifelhaft, daß wir es in einzelnen Fällen mit echter automatischer Rhythmik zu tun haben.

Ein solcher Fall ist offenbar das oben genannte Beispiel der pulsierenden Vakuolen bei den einzelligen Organismen. Die pulsierenden oder kontraktilen Vakuolen sind, wie wir heute wissen, exkretorische Zellorgane, die das Wasser mit den darin gelösten Stoffwechselprodukten aus dem Zellkörper entfernen. Sie haben also im Protistenkörper im wesentlichen die Funktion, welche die Nieren im Körper der Metazoën ausüben. Ihre Lage im Zellkörper ist abgesehen von den amoeboiden Zellen, bei denen die Vakuolen wie der Zellkern und andere Einlagerungen des Endoplasmas durch die Strömungen im Protoplasma fortdauernd ihren Platz verändern, immer konstant. An derselben Stelle, wo sie sich entleert haben, füllen sie sich neu. Sie bilden also, obwohl sich differenzierte Wandmembranen nicht an ihnen nachweisen lassen, durchaus fixe Zellorgane, die bei den einzelnen Protistenformen ganz bestimmte Gestalt haben (Fig. 94). Ihre Entleerung erfolgt in langsamem Rhythmus durch Kontraktion des die Flüssigkeitsansammlung umgebenden Wandprotoplasmas. Der Inhalt der Vakuole wird bei jeder Systole durch einen oder mehrere kurze Kanäle, die mit porenartigen Öffnungen an bestimmten Stellen der Körperoberfläche münden, nach außen befördert. Ihre Füllung bei der Diastole erfolgt von zuführenden Kanälen her, die ebenfalls im Endoplasma präformiert sind, und sich während jeder Systole erweitern. Es ist aber besonders interessant, daß bei manchen Infusorienformen zwei pulsierende Vakuolen existieren, die stets alternierend pulsieren (Fig. 94, *4*).

Die rhythmischen Pulsationen der im Endoplasma gelegenen Vakuolen als Reizwirkungen aufzufassen, die durch Faktoren des umgebenden

1) Vgl. Kap. IV, p. 61.

Mediums ausgelöst werden, wird man sich von vornherein kaum entschließen. In der Tat bestehen die Pulsationen auch ungestört fort, wenn man die Infusorien in einem völlig homogenen Kulturmedium hält unter Ausschluß aller Schwankungen der chemischen, mechanischen, osmotischen, thermischen und photischen Einwirkungen. Die Tatsache aber, daß bei Formen mit zwei Vakuolen, wie bei Paramaecium, die Pulsationen streng rhythmisch alternierend erfolgen, weist deutlich darauf hin, daß sie bedingt sind durch innere Zustände und Vorgänge im

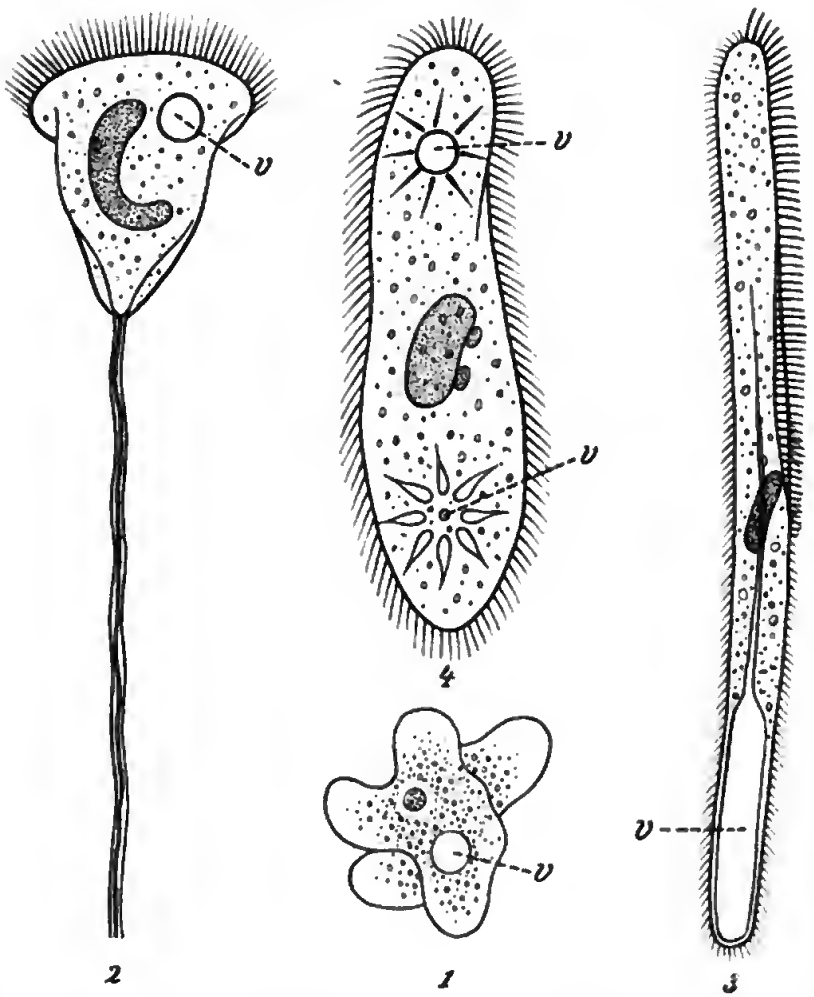


Fig. 94. Beispiele von pulsierenden Vakuolen bei verschiedenen Protistenformen. *1* Amoeba. *2* Vorticella. *3* Spirostomum. *4* Paramaecium.

Protoplasma. Berücksichtigt man schließlich die physiologische Funktion der pulsierenden Vakuolen, so wird man nicht mehr zweifeln, daß es die Konzentrationsänderungen der Stoffwechselprodukte im Endoplasma und die dadurch bedingten Schwankungen im Wassergehalt desselben sind, welche den auslösenden Faktor für die rhythmischen Kontraktionen und Expansionen des Wandprotoplasmas der Vakuolen vorstellen. Man mag diese Änderungen im Protoplasma als innere Reize bezeichnen, immer

liegen sie innerhalb des lebendigen Systems der Zelle und der Rhythmus, den sie auslösen, ist automatischer Natur im obigen Sinne.

Das Gleiche dürfte der Fall sein bei der Flimmerbewegung. Wir können wohl heute mit größter Wahrscheinlichkeit sagen, daß die Flimmerhaare als solche unter normalen Verhältnissen die Impulse für ihre rhythmische Tätigkeit weder selbst produzieren, noch vom äußeren Medium her erhalten, sondern von dem basalen Protoplasma des Zellkörpers selbst. Die Flimmerelemente sind dabei selbstverständlich, wie alle lebendigen Substanzen auch durch äußere Reize erregbar. Auf die Wirkung solcher äußeren Reize sind jedenfalls die Fälle zurückzuführen, in denen man einzelne Wimpern oder Geißeln nach der Ablösung vom Zellkörper noch kurze Zeit hat Schläge ausführen sehen. Im übrigen aber kann man immer beobachten, daß die normale rhythmische Flimmerbewegung nur besteht, so lange noch eine geringe Menge basalen Protoplasmas an dem Flimmerelement haftet. Wir werden uns die Beziehungen der Flimmerelemente zum Zellprotoplasma ganz analog denjenigen der quergestreiften Muskeln zum Nervensystem im tierischen Zellenstaat zu denken haben. Die Flimmerhaare bleiben, wie die Muskeln, wenn sie vom Zellkörper isoliert sind und keinen äußeren Reizen unterliegen, in Ruhe. Im physiologischen Getriebe des Organismus aber bewegen sie sich, so lange nicht von außen her ein Reiz auf sie einwirkt, nur unter dem Einfluß der Impulse, die ihnen vom Innern des Körpers und zwar vom basalen Protoplasma dauernd zufließen, so wie die quergestreiften Muskeln sich nur auf Impulse vom Nervensystem her kontrahieren.

Im basalen Protoplasma ist auch ein Mechanismus gelegen, der die einzelnen Flimmerelemente einer längeren Reihe bezüglich ihres Schlages in ein gewisses Abhängigkeitsverhältnis voneinander setzt, derart, daß das einzelne Flimmerelement bei ungestörter Tätigkeit der Reihe, d. h. solange keine äußeren Reize lokal einwirken, nur schlägt, wenn das vorhergehende Flimmerelement begonnen hat zu schlagen. Auf diese Weise kommt die strenge Metachronie des Schlages der einzelnen Elemente zustande, die für die Tätigkeit einer längeren Reihe von Flimmerelementen so charakteristisch ist. An den Schwimmplättchenreihen der Ctenophoren, die ein besonders günstiges Objekt für das Studium der Flimmerbewegung abgeben, kann man sich leicht überzeugen, daß, wenn man ein Plättchen in der Kontinuität einer Reihe mittels eines feinen Instrumentes am Schlage verhindert, die Flimmerbewegung von ihrem Ausgangspunkt am aboralen Pol aus nur bis zu diesem Plättchen verläuft und daß von hier an abwärts alle Flimmerplättchen stillstehen, solange das fixierte Plättchen an der Bewegung verhindert wird[1]). Dieser Versuch zeigt deutlich die Existenz eines Mechanismus, der jedes Plättchen von dem vorhergehenden in Abhängigkeit erhält. Schneidet man dagegen zwischen zwei Schwimmplättchen die Reihe durch, so wird das untere von dem Zwange des oberen befreit und führt selbständige rhythmische Schläge aus, die sich abwärts nach dem oralen Pol hin über die ganze Reihe fortpflanzen. Das einzelne Flimmerelement besitzt also nach Aufhebung des Abhängigkeitsverhältnisses von seinem oberen Nachbar

1) Max Verworn, Studien zur Physiologie der Flimmerbewegung. Pflügers Archiv 1890, Bd. 48.

volle Selbständigkeit. Daß der Abhängigkeitsmechanismus im basalen Protoplasma der Flimmerzellen gelegen ist, konnte ich an Infusorienzellen zeigen[1]).

Schneidet man bei Spirostomum oder Stentor mit einem feinen Instrument den adoralen Wimperstreifen ein, so daß der übrige Zellkörper intakt bleibt, so ist an dieser Stelle das Abhängigkeitsverhältnis unterbrochen und man kann beobachten, wie zeitweilig der Rhythmus im oberen Abschnitt ein ganz anderer ist, als im unteren, besonders, wenn im oberen Abschnitt langsamere Wellen von größerer Amplitude

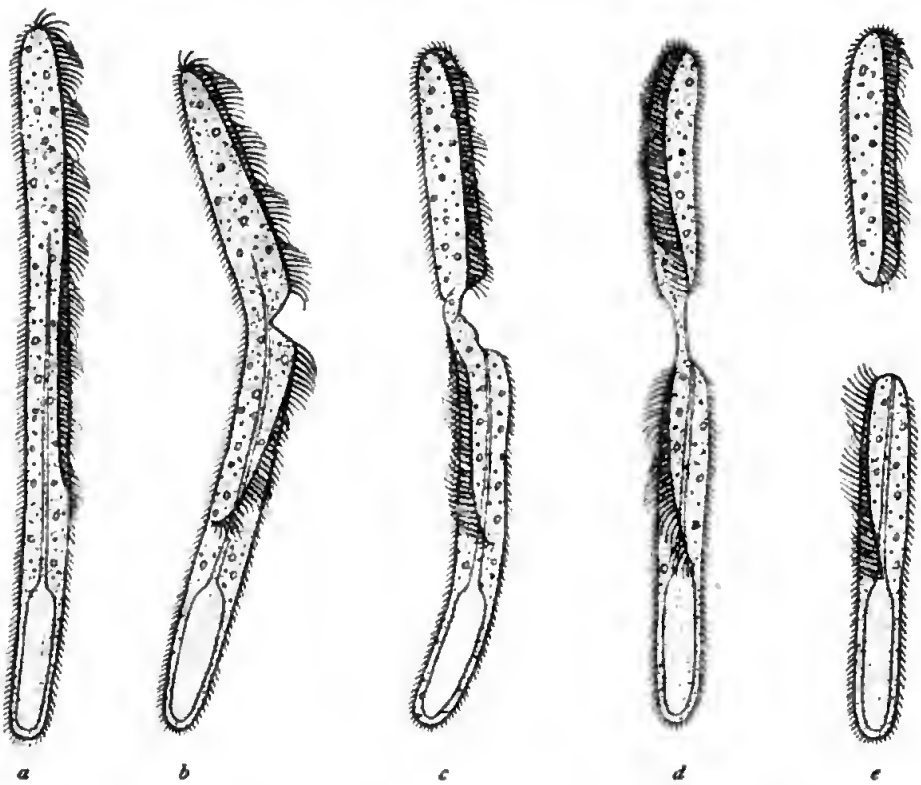


Fig. 95. Spirostomum. Mikroskopische Inzision des basalen Protoplasmas der adoralen Wimperreihe. *a* Intaktes Individuum. *b* Die adorale Wimperreihe ist eingeschnitten. *c* Die beiden Hälften der adoralen Wimperreihe schlagen zeitweilig mit verschiedener Frequenz, die vordere schneller als die hintere. Die beiden Hälften des Körpers haben sich an der Schnittstelle umeinander gedreht. *d* Die Verbindung zwischen den beiden Hälften des Körpers ist sehr dünn geworden. *e* Die Brücke zwischen beiden Hälften ist durchgerissen, die Wimpern der vorderen schlagen schneller als die der hinteren.

des Schlages auftreten, während im unteren schnellere Wellen mit kleinerer Amplitude verlaufen oder umgekehrt (Fig. 95, 96). Häufig reißt an der Infusorienzelle die Schnittwunde immer tiefer ein, so daß die vordere und hintere Hälfte des Zellkörpers nur noch durch eine immer dünner und dünner werdende Protoplasmabrücke verbunden sind, die schließlich

1) Max Verworn, Psycho-physiologische Protistenstudien. Experimentelle Untersuchungen. Jena 1889.

ganz durchreißt. Dann findet man, daß die Frequenz und Amplitude in beiden Abschnitten um so verschiedener wird, je dünner die Protoplasmabrücke ist. Dabei besteht bei allen Flimmerelementen des gleichen Abschnittes noch immer volle Metachronie des Schlages in gleichem Rhythmus, wenn nicht das Stück beginnt abzusterben. Diese Tatsachen zeigen deutlich, daß in dem an den Basen der Flimmerelemente befindlichen Protoplasma eine Einrichtung existieren muß, welche den Schlag des einzelnen Flimmerelementes bestimmt und in Abhängigkeit setzt von dem Schlage des vorhergehenden. Allein dieses Abhängigkeitsverhältnis ist kein vollkommenes. Es kann durchbrochen werden durch einen lokalisiert an einem Punkte der Flimmerreihe einwirkenden äußeren Reiz. Solche Reize kommen sehr häufig vor in Form mechanischer Stöße, die durch anschwimmende kleine Organismen ausgeübt werden. Auch lassen sich experimentell mit einer feinen Nadelspitze solche mechanischen

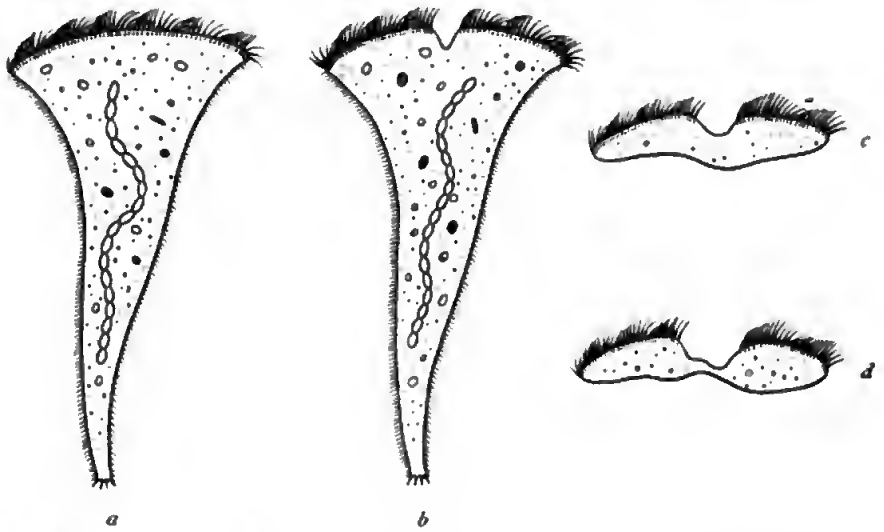


Fig. 96. Stentor. Mikroskopische Inzision des basalen Protoplasmas der adoralen Wimperreihe. *a* Intaktes Individuum. *b* Die adorale Wimperreihe ist eingeschnitten. *c* und *d* Die ganze adorale Wimperreihe ist abgeschnitten. Die linke Hälfte der Wimpern schlägt schneller als die rechte.

Reize lokalisiert anbringen. In diesem Fall führt das getroffene Flimmerelement einen oder einige Extraschläge unabhängig von dem normalen Rhythmus aus. Der Rhythmus des gereizten und der von diesem abwärts gelegenen Flimmerelemente ändert sich vorübergehend.

Diese Verhältnisse sind wichtig für die Beurteilung der Frage, ob die rhythmische Tätigkeit der Flimmerelemente eine automatische ist oder durch Reize ausgelöst wird. Wollte man annehmen, daß die Rhythmik der Flimmerbewegung durch äußere Reize hervorgebracht würde, so wären durch die letztere Tatsache zunächst alle lokal und unregelmäßig einwirkenden Reize als auslösende Faktoren ausgeschlossen, denn diese könnten nur eine Arhythmie, nicht eine metachrone Rhythmik des Schlages der Flimmerreihen erzielen. Man müßte also unbedingt allseitig gleichmäßig auf den ganzen Zellkörper oder bei einem

Infusorium wenigstens auf den vorderen Körperpol einwirkende Reize annehmen, die kontinuierlich ohne Unterbrechung bestehen, denn sonst würde die Flimmerbewegung selbst fortwährend Unterbrechungen erfahren und zeitweilig gar nicht vorhanden sein. Bei ziliaten Infusorien steht aber die Flimmerbewegung nur ausnahmsweise still und zwar immer nur unter dem Einfluß von Reizen, welche die Erregbarkeit des Zellkörpers herabsetzen, wie bei der thigmotaktischen Hemmung oder bei der Lähmung durch Narkotika usw. Wollte man aber wirklich die Flimmerbewegung als Folge kontinuierlich und gleichmäßig vom Medium her einwirkender Faktoren, wie z. B. des Sauerstoffes oder der osmotischen Verhältnisse auffassen, so würde man damit zugleich verzichten, sie als Reizwirkung zu betrachten, denn sobald äußere Faktoren, welche die Fortdauer des Lebens gestatten, gleichmäßig und kontinuierlich einwirken, hören sie auf Reize vorzustellen und repräsentieren nur äußere Lebensbedingungen[1]). Ein Faktor, welcher von außen her auf ein lebendiges System einzuwirken beginnt und kontinuierlich ohne Intensitätsschwankungen weiter wirkt, kann nur solange als Reiz bezeichnet werden, wie seine Einwirkung nicht zur Entstehung eines neuen Gleichgewichtszustandes des Stoffwechsels oder Energieumsatzes führt. Hat sich erst unter seiner Einwirkung ein neues chemisches und dynamisches Gleichgewicht des lebendigen Systems ausgebildet, so ist der äußere Faktor für diesen Zustand eine äußere Lebensbedingung geworden, und die durch ihn wie durch andere äußere und innere Faktoren bedingte Lebensäußerung ist nicht mehr eine Reizwirkung, sondern ein automatischer Vorgang.

In diesem Sinne müssen wir auch die ungestörte Flimmerbewegung als einen automatischen Vorgang auffassen. Wir werden uns dabei auf Grund der oben genannten Tatsachen das Verhältnis des Zellprotoplasmas zu den Wimpern so vorzustellen haben, daß die Prozesse des funktionellen Ruhestoffwechsels der Flimmerzelle im Protoplasma des Zellkörpers kontinuierlich auf einem gleichmäßigen Intensitätsniveau verlaufen, daß aber das kontraktile Protoplasma der Flimmerhaare infolge spezieller Differenzierungen diese kontinuierlichen Einwirkungen des Ruhestoffwechsels, der sich im basalen Protoplasma abspielt, in rhythmisch-intermittierende Entladungen umsetzt. Der Ruhestoffwechsel des Protoplasmas stellt dabei eine kontinuierliche innere Lebensbedingung vor für den rhythmischen Ablauf des Stoff- und Energieumsatzes im kontraktilen Flimmerprotoplasma.

3. Rhythmische Reizwirkungen.

Den automatischen Rhythmen stehen die rhythmischen Reizwirkungen gegenüber. Hier sind es nachweislich äußere Reize, welche an einem lebendigen System, das ohne Einwirkung von Reizen keine rhythmischen Lebensäußerungen zeigt, Rhythmenbildung auslösen. Aber auch hier lassen sich verschiedene Gruppen unterscheiden.

Die einfachste ist die, bei der ein rhythmisch einwirkender Reiz einen Reizerfolg von gleichem Rhythmus hervorbringt. Bei dieser Gruppe liegt das die Rhythmenbildung ihrer Frequenz nach bestimmende

1) Vgl. Kap. II, p. 27 u. f.

Moment außerhalb des lebendigen Systems. Es handelt sich um eine dem System von außen her aufgezwungene Gesetzmäßigkeit, der die lebendige Substanz getreu folgt. Wir können diese Gruppe als exonome Rhythmik bezeichnen. Hierher gehören alle Tages- und Jahresrhythmen, hierher gehören die experimentell hergestellten Rhythmen, die wir z. B. bei Reizung eines motorischen Nerven mittels rhythmischer Induktionsschläge am zugehörigen Muskel beobachten.

Die Genese der exonomen Rhythmik ist ohne weiteres verständlich. Für sie gelten alle diejenigen Verhältnisse, die oben bezüglich der Wirkungen von Reizserien erörtert worden sind[1]).

Dieser Gruppe reiht sich eine zweite an, bei der trotz der Einwirkung der rhythmischen Reize die Rhythmenbildung des lebendigen Systems einer zeitlichen Gesetzmäßigkeit folgt, die nicht identisch ist mit dem Rhythmus der Reize. Hierbei wird vielmehr der rhythmische Charakter der Entladungen nur zum Teil bedingt durch den Rhythmus der äußeren Reize, zum Teil aber durch Faktoren, die im Innern des lebendigen Systems gelegen sind. Wir können diese Gruppe von rhythmischen Reizwirkungen daher kurz bezeichnen als amphonome Rhythmik.

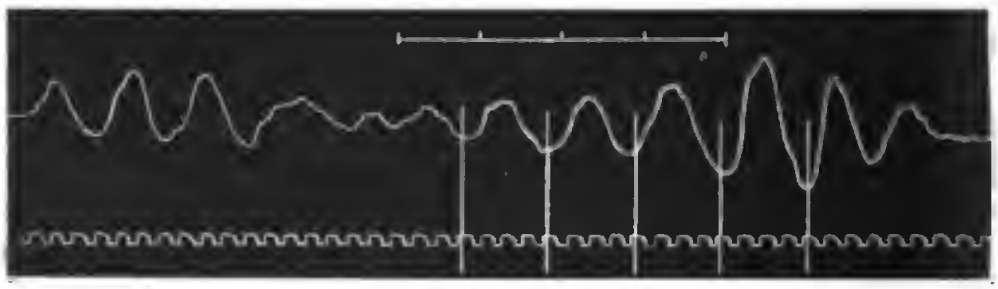


Fig. 97. Transformation einer größeren Frequenz des Reizrhythmus, der auf die Großhirnrinde einwirkt, in eine geringere Frequenz der rhythmischen Muskelzuckungen. Die untere Kurve gibt die Reizfrequenz, die obere die rhythmischen Muskelzuckungen an. Nach Broca und Richet.

Das charakteristische Moment der amphonomen Rhythmik liegt in dem Umstand, daß der Rhythmus des Reizes vom lebendigen System in einen anderen Rhythmus transformiert wird. Solche Fälle sind mehrfach, vor allem im Gebiete der Muskel- und Nervenphysiologie beobachtet worden. Als Beispiel sei hier das bereits an anderer Stelle[2]) zitierte Verhalten des isolierten Froschherzens angeführt, das Kronecker beschrieben hat. Bei einer Temperatur von 5° C konnte Kronecker durch einen Reizrhythmus von 12 Reizen in der Sekunde am Herzen nur einen Rhythmus von der halben Frequenz der Systolen auslösen. Als Beispiel aus dem Gebiete des Nervensystems kann die bekannte Beobachtung von Broca und Richet[3]) dienen, die sie bei rhythmischer Reizung der motorischen Sphäre des Großhirns am Hunde

1) Vgl. Kap. VIII, p. 204 u. f.
2) Vgl. Kap. VII, p. 162.
3) Broca et Richet, Période réfractaire dans les centres nerveux. Arch. de Physiologie normale et pathologique 1897.

machten. Reizten sie die Rinde mit rhythmischen Induktionsschlägen, so rief bei einer geringen Frequenz jeder Reiz eine Zuckung in dem entsprechenden Muskel hervor. Steigerten sie aber die Frequenz der rhythmischen Reizung, so zeigte sich von einer gewissen Grenze an mit zunehmender Frequenz nur jeder zweite, dritte oder vierte Reiz wirksam

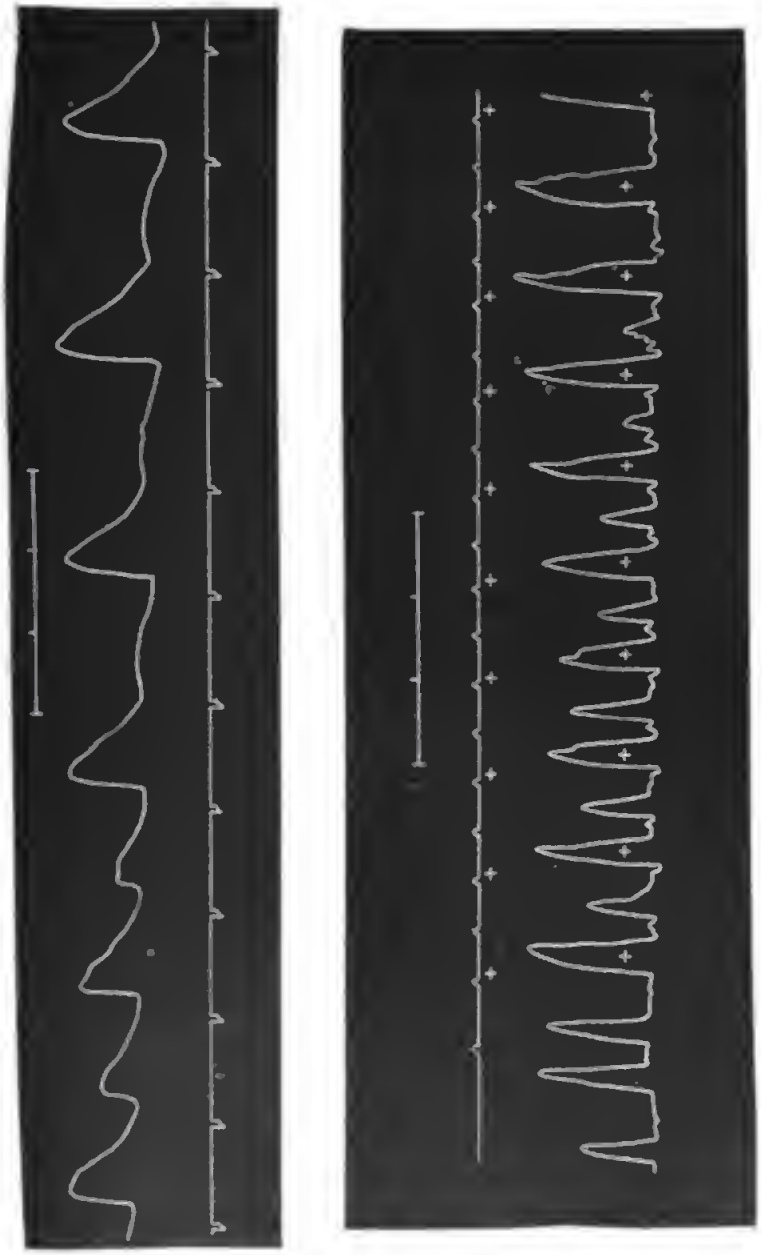


Fig. 98. Allmählicher Übergang der exonomen in eine amphonome Rhythmik durch Ermüdung. Bei langsamer rhythmischer Reizung der motorischen Rindensphäre reagieren die Muskeln anfangs im Rhythmus der Reize. In dem Maße, wie die Ermüdung vorschreitet, wird jeder zweite Reiz immer schwächer wirksam, bis schließlich eine Transformation der Frequenz der Reize in die halbe Frequenz der Muskelkontraktionen erfolgt. Nach Richet und Broca.

(Fig. 97). Ebenso wurde auch bei anfänglich gleicher Frequenz der Reize und Muskelzuckungen mit fortschreitender Ermüdung eine Transformation der Frequenz bemerkbar, indem infolge des mit zunehmender Er-

müdung immer langsamer werdenden Ablaufes jeder einzelnen Erregung schließlich jeder zweite Reiz unwirksam wurde (Fig. 98). In diesem und zahlreichen anderen Fällen wird also ein frequenterer Rhythmus der Reizserie vom lebendigen System in einen weniger frequenten der Reizreaktion transformiert.

An diese Gruppe von rhythmischen Reizwirkungen reiht sich eine dritte an, bei welcher der rhythmische Charakter der Entladungen lediglich bedingt ist durch innere Faktoren und die wir daher als endonome Rhythmik bezeichnen können. Hier lassen sich zwei Fälle unterscheiden.

Im ersten Fall löst ein kontinuierlich mit gleichmäßiger Intensität einwirkender Reiz rhythmische Reaktionen des lebendigen Systems aus. Beispiele dafür sind ebenfalls in großer Zahl bekannt. Es sei hier nur erinnert an die rhythmischen Kontraktionen des kurarisierten Frosch-Sartorius, die man, wie BIEDERMANN[1]) fand, an diesem Muskel beobachten kann, wenn man ihn bei einer Temperatur unter 10° C in natriumreiche Salzlösungen bringt. Es sei ferner erinnert

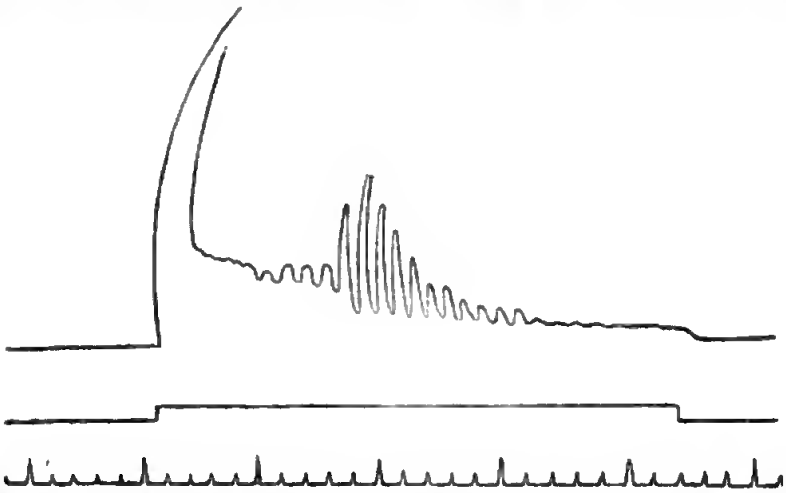


Fig. 99. Rhythmische Reaktionen des M. sartorius vom Frosch unter dem Einfluß einer kontinuierlichen Reizung mit dem konstanten Strom. Die untere Kurve gibt die Zeit in Sekunden, die mittlere die Reizung und die obere die Zuckungen des Sartorius an. Nach BIEDERMANN.

an die rhythmischen Zuckungen, die derselbe Muskel, wie HERING und BIEDERMANN[2]) beobachtet haben, bei direkter Reizung unter dem Einfluß eines konstanten Stromes zeigt, besonders, wenn seine Erregbarkeit am Orte der Reizung durch Einwirkung einer 1—2%igen Na_2CO_3-Lösung etwas gesteigert ist (Fig. 99). Es sei schließlich auch erinnert an die rhythmischen Aktionsströme, die GARTEN[3]) vom Warmblüternerven und -muskel ableiten konnte, wenn er den Nerven mit einem absteigenden konstanten Strom reizte. In allen diesen Fällen ruft der

1) BIEDERMANN, Über rhythmische, durch chemische Reizung bedingte Kontraktionen quergestreifter Muskeln. Sitzungsber. d. Wiener Akad. 1880, Bd. LXXXII, Abt. 3.

2) BIEDERMANN, Elektrophysiologie. Jena 1895.

3) S. GARTEN, Beiträge zur Kenntnis des Erregungsvorganges im Nerven und Muskel des Warmblüters. Zeitschr. f. Biol. 1909, Bd. LII.

kontinuierliche Reiz rhythmische Erregungen hervor, die allmählich schwächer werden und schließlich erlöschen.

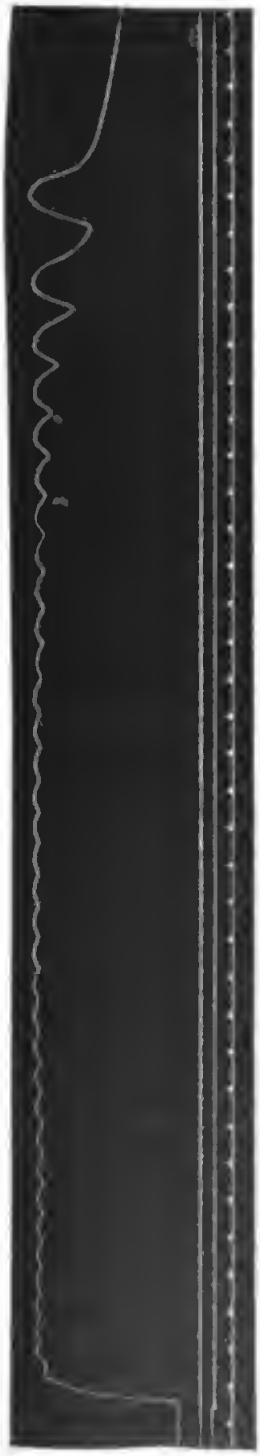


Fig. 100. Rhythmische Impulsentladung des Strychninrückenmarkes auf einen momentanen Einzelreiz dargestellt durch die Muskelzuckungskurve. Die unterste Kurve gibt die Zeit in 1/5 Sekunden, die zweite von unten den Reizmoment, die dritte von unten die Abszisse und die oberste die rhythmisch intermittierende Muskelkontraktion an. Verkleinert. Nach HENKEL.

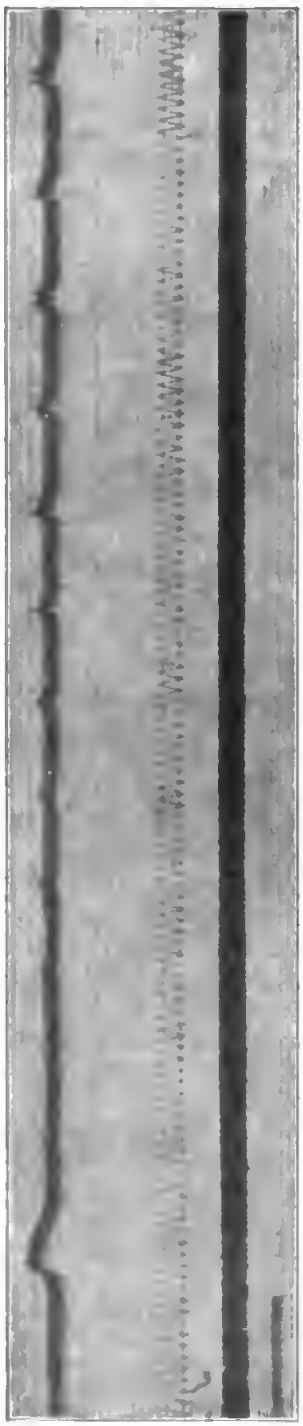


Fig. 101. Rhythmische Impulsentladung des strychninvergifteten Rückenmarks auf einen momentanen Einzelreiz, dargestellt durch den Aktionsstrom. Die unterste Linie gibt den Reizmoment, die zweite von unten die Horizontale, die dritte von unten die Zeit in 1/100 Sekunden, die oberste den rhythmischen Aktionsstrom am Saitengalvanometer an. Nach VÉSZI.

Bei dem zweiten Fall endonomer Rhythmenbildung unter dem Einfluß von Reizen endlich ist es ein einzelner momentaner Reiz, der eine mehr oder weniger lange Reihe rhythmischer Erregungen im Gefolge hat. Ein besonders deutliches Beispiel dieser Art zeigt der Strychninfrosch. Ist die Erregbarkeit des Rückenmarks durch Strychnin ad maximum gesteigert, so liefern die Hinterhornzellen auf einen einzelnen Öffnungsinduktionsschlag eine lange Serie von rhythmischen Entladungen. Wie Miss Buchanan[1]), Henkel[2]) und Vészi[3]) nach vollkommener Ausschaltung jeder Möglichkeit einer reflektorischen Wiederreizung des höchst erregbaren Rückenmarks durch die eigene Muskelbewegung des Frosches einwandsfrei nachgewiesen haben, ist es dabei das Rückenmark selbst, das den momentanen Reiz mit einer langdauernden rhythmischen Reaktion beantwortet (Fig. 100 u. 101).

Nach alledem läßt sich die Gesamtheit aller rhythmischen Lebensäußerungen in folgendem Schema übersichtlich darstellen:

Rhythmische Lebensäußerungen.

I. **Automatische Rhythmenbildungen.**
II. **Rhythmische Reizwirkungen.**
  A. Exonome Rhythmik.
  B. Amphonome Rhythmik.
  C. Endonome Rhythmik.
    1. Rhythmische Entladungen auf einen kontinuierlichen Reiz.
    2. Rhythmische Entladungen auf einen momentanen Einzelreiz.

B. Die Analyse der rhythmischen Entladungen.

1. Das Problem der Rhythmik.

Überblickt man die verschiedenen Gruppen rhythmischer Vorgänge, so drängt sich vor allem die Frage auf, ob allen diesen so heterogen erscheinenden Fällen überhaupt ein gemeinschaftliches Prinzip zugrunde liegt und worin dieses zu suchen ist. Es handelt sich also zunächst um die Frage, ob sich aus allen diesen verschiedenartigen Formen der Rhythmenbildung ein gemeinsames Grundproblem der Rhythmik herausschälen läßt.

Bei dem Versuch, dieses zu finden, muß von vornherein eine Gruppe der Rhythmenbildung ausgeschieden werden. Es ist das die Gruppe der exonomen Rhythmik. Diese Gruppe hat für das Problem der Rhythmenbildung in der lebendigen Substanz kein weiteres Interesse, weil hier die Rhythmik sich restlos erklärt aus der rhythmischen Einwirkung der Reize. Der Rhythmus an sich hat mit dem Ablauf des Lebensvorganges nichts weiter zu tun.

Anders liegen die Dinge bei den übrigen Gruppen der rhythmischen Lebensäußerungen. Sowohl die automatische Rhythmenbildung, wie

1) Florence Buchanan, The relation of electrical to the mechanical reflex response in the frog etc. Quart. Journ. of Physiol. 1912, Vol. V.

2) Hieronymus Henkel, Rhythmische Entladungen der Nervenzentra. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1913, Bd. XV.

3) Julius Vészi, Untersuchungen über die rhythmisch-intermittierenden Entladungen des Strychninrückenmarks. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1913, Bd. XV.

auch unter den rhythmischen Reizwirkungen alle endonomen und amphonomen Rhythmen sind, sei es ganz, sei es teilweise, durch innere Eigenschaften der lebendigen Substanz bedingt und das Problem liegt darin, diese inneren Bedingungen der Rhythmenbildung zu ermitteln. Aber das Problem muß noch etwas schärfer präzisiert werden. Es tritt uns vielleicht in seiner einfachsten und deutlichsten Form entgegen in den rhythmischen Entladungen, die durch einen kontinuierlichen Reiz hervorgerufen werden. Was uns hier unverständlich erscheint, ist in allgemeinster Formulierung die Tatsache, daß ein kontinuierlich einwirkender Faktor rhythmisch-intermittierende Reaktionen des lebendigen Systems, d. h. rhythmisch schwankende Erregungen auslöst. Hierin liegt in der Tat das zentrale Problem, das aller endonomen Rhythmenbildung gemeinschaftlich ist. Alle anderen Fälle der rhythmischen Reizwirkungen enthalten das gleiche Problem.

Der Fall, in dem ein momentaner Reiz eine kürzere oder längere Reihe von rhythmischen Entladungen auslöst, ist nur ein Grenzfall des vorigen. Der kontinuierlich wirkende Reiz hat hier nur eine sehr geringe Dauer, und so liegt hier dasselbe Problem vor, d. h. die Frage, wie ein nicht rhythmischer Faktor eine rhythmisch intermittierende Entladung auslöst. Das Problem ist hier nur kompliziert durch die Tatsache der mehr oder weniger langen Nachwirkung des Reizes.

Der Fall der amphonomen Rhythmik, bei dem der Reiz zwar selbst rhythmisch intermittierend einwirkt, aber in einem viel schnelleren Rhythmus, als die rhythmischen Entladungen, die er hervorruft, enthält wiederum dasselbe Problem, denn der Reiz kann in diesem Fall im Verhältnis zu der geringen Reaktionsgeschwindigkeit des lebendigen Systems als ein kontinuierlicher angesehen werden, und sobald das Verständnis dafür gewonnen ist, wie ein kontinuierlicher Reiz rhythmische Entladungen des lebendigen Systems hervorruft, wird auch der Fall verständlich, bei dem eine sehnelle rhythmische Reizung in einen langsamen Eigenrhythmus der Reaktion transformiert wird. Der umgekehrte Fall der Transformation eines langsamen Reizrhythmus in einen schnelleren Reaktionsrhythmus würde nur einen speziellen Fall der rhythmischen Reaktion auf einen momentanen Einzelreiz vorstellen, denn er kann nur entstehen, wenn schon jeder einzelne Reizstoß der Reizserie für sich eine rhythmische Entladung zur Folge hat.

Schließlich liegt auch der automatischen Rhythmenbildung das gleiche Problem zugrunde, denn für das Verständnis des Mechanismus der rhythmischen Entladungen ist es kein prinzipieller Unterschied, ob der den Rhythmus auslösende Faktor im lebendigen System selbst oder außerhalb desselben gelegen ist, d. h. ob er eine innere Lebensbedingung oder einen äußeren Reiz vorstellt.

Nach alledem können wir sagen, daß alle Formen der rhythmischen Entladungen lebendiger Systeme in der Tat ein einheitliches Prinzip enthalten und die Analyse der rhythmischen Erregungsvorgänge hat die Aufgabe, dieses allgemeine Grundprinzip mechanisch aufzuklären.

Das Problem aller rhythmischen Entladungen besteht also darin, zu ermitteln, wie ein Faktor, der an sich nicht im Rhythmus des lebendigen Systems einwirkt, das System zu seinen rhythmischen Entladungen veranlaßt.

Die Untersuchung dieses Problems wird zweckmäßigerweise die rhythmischen Reizwirkungen und nicht die automatische Rhythmenbildung zum Ausgangspunkt nehmen, weil bei den ersteren der Faktor, der die Rhythmenbildung auslöst, bekannt ist und experimentell planmäßig variiert werden kann, was bei den letzteren nicht der Fall ist.

2. Rhythmische Vorgänge in leblosen Systemen.

Für eine Analyse der rhythmischen Erregungsvorgänge liegt es nahe, zunächst nach Analogien bei leblosen Systemen zu suchen. Rhythmische Vorgänge sind der Physik und Chemie in zahlloser Menge bekannt. So hat man denn auch bereits mehrfach die rhythmischen Erregungsvorgänge in lebendigen Systemen durch solche Analogien verständlich zu machen versucht[1]). Man kann aber nicht sagen, daß diese Versuche unsere Analyse der rhythmischen Lebensvorgänge wesentlich gefördert haben. Solche Analogien können sicherlich brauchbare Gesichtspunkte liefern, aber man darf nicht zu viel von ihnen verlangen. Man muß sich bewußt sein, wie weit die Analogie reicht und man darf nicht dabei vergessen, daß im lebendigen System ganz spezielle Verhältnisse gegeben sind, die in dieser Konstellation bei leblosen Systemen nicht realisiert sind. Was uns der Vergleich mit rhythmischen Vorgängen in leblosen Systemen für die Analyse rhythmischer Lebensvorgänge bieten kann, ist nur das allgemeinste Prinzip, das aller Rhythmenbildung zugrunde liegt. Die spezielle Durchführung dieses Prinzips im lebendigen System kann uns nur eine tiefer in die spezifischen Eigenschaften der lebendigen Substanz eindringende Erfahrung erkennen lassen.

Suchen wir das Prinzip der Rhythmenbildung aus den leichter durchsichtigen Fällen bei leblosen Systemen herauszuschälen, und auf seinen allgemeinsten Ausdruck zu bringen, so legen wir unserer Betrachtung am besten die konkreten Fälle eines physikalischen und eines chemischen Beispiels zugrunde.

Ein physikalisches Beispiel, das mehrfach zum Vergleich mit den rhythmischen Lebensäußerungen herangezogen worden ist, liefert die Mariottesche Flasche. Hier wird durch das Ausströmen des Wassers aus dem Ausflußrohr der Druck im Luftraum der Flasche allmählich mehr und mehr negativ. Infolgedessen drückt der Atmosphärendruck die Luft in der Luftzuflußröhre immer tiefer, bis dieselbe aus der Öffnung der letzteren durch das Wasser hindurch als Luftblase in den Luftraum der Flasche hineinsteigt. Damit ist der Druck im Luftraum der Flasche wieder gestiegen. Der Zufluß aus der atmosphärischen Luft ist aber wieder unterbrochen bis allmählich der Druck im Luftraum der Flasche von neuem so weit gesunken ist, daß ein neuer Ausgleich durch Einströmen einer Luftblase aus der atmosphärischen Luft stattfindet usf. in rhythmischer Folge. Hier haben wir also folgende Momente. Ein Faktor (der Luftdruck in der Flasche) ändert allmählich mehr und mehr seine Größe bis zu einer bestimmten Grenze. Ist diese erreicht, so wird durch einen zweiten kontinuierlich in immer gleicher Größe ein-

1) Vgl. Fröhlich, Über die rhythmische Natur der Lebensvorgänge. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1912, Bd. XIII.

wirkenden Faktor (den Druck der atmosphärischen Luft) ein Prozeß ausgelöst (das Einströmen der Luft in den Luftraum der Flasche), der die Größe des ersten Faktors wieder auf ihren ursprünglichen Wert zurückführt. Durch diesen reduktiven Vorgang ist das Ausgangsverhältnis wieder hergestellt und der Vorgang beginnt von neuem. In rhythmischer Folge wird also hier ein reduktiver Vorgang durch einen an sich immer gleich bleibenden und kontinuierlichen Faktor ausgelöst.

Als chemisches Beispiel möchte ich die in vieler Hinsicht interessanten Liesegangschen Figuren heranziehen, die eine rhythmisch folgende Niederschlagsbildung in einem kolloidalen Medium zum Ausdruck bringen. Setzt man auf eine möglichst homogene, mit Kaliumbichromatlösung gleichmäßig vermischte Gelatine, die auf einer Glasplatte zur Gallerte erstarrt ist, einen Tropfen starker Silbernitratlösung, so diffundiert das Silbernitrat in die Gelatine und bildet in derselben mit dem Kaliumbichromat einen dunkelbraunen Niederschlag von Silberchromat. Diese Niederschlagsbildung erfolgt aber nicht, wie man erwarten könnte, kontinuierlich in dem Maße, wie das Silbernitrat sich durch Diffusion ausbreitet, sondern rhythmisch-intermittierend in Form von konzentrischen Ringen, die durch niederschlagsfreie Zonen voneinander getrennt sind und an Breite nach der Peripherie hin zunehmen (Fig. 102). Der Vorgang ist dabei, wie Liesegang in zahlreichen Arbeiten nachgewiesen hat, folgender: Indem das Silbernitrat in die Gelatine hineindiffundiert, bildet es mit dem Kaliumbichromat Silberchromat, das zunächst in Lösung bleibt. Durch Hinzudiffundieren immer neuer Massen wird diese Lösung übersättigt, d. h. die Konzentration an gelöstem Silberchromat geht allmählich mehr und mehr über den Sättigungsgrad hinaus. Damit werden die Bedingungen für das Ausfallen der Silberchromatmassen in Form eines Niederschlages immer günstiger, bis die Konzentrationsgrenze erreicht ist, bei der die Ausfällung des festen Silberchromats stattfindet. So entsteht der erste Niederschlagsring. In diesem ist alles Silberchromat aus der ganzen Umgebung, das über den Sättigungsgrad hinaus in Lösung war, ausgefallen. Zugleich ist diese Zone und ihre Nachbarschaft relativ frei von den beiden reagierenden

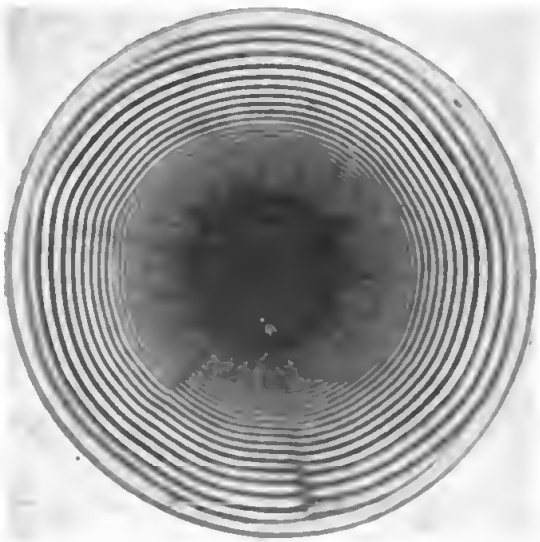


Fig. 102. Liesegangsche Ringe. Nach einem Präparat von Prof. Küster.

1) Raphael Ed. Liesegang, Chemische Reaktionen in Gallerten. Düsseldorf 1898. — Über die Schichtbildung bei Diffusionen. Leipzig 1907.

Substanzen, da diese zur Bildung des Silberchromats verbraucht sind. Inzwischen diffundiert das Silbernitrat vom Zentrum her weiter nach der Peripherie hin und bildet hier wiederum Silberchromat. In einiger Entfernung vom ersten Niederschlagsring wird die Lösung wiederum übersättigt und das Reaktionsprodukt fällt bei Erreichung der Grenze wiederum als Niederschlag aus usf. Das kolloidale Medium wirkt dabei nur dadurch mit, daß es die Diffusion verlangsamt und so die Rhythmenbildung zeitlich und örtlich ausdehnt. Auf diese Weise entstehen in rhythmisch-intermittierender Folge Niederschlagsringe, welche die größte Ähnlichkeit haben mit vielen Ringbildungen im Tier- und Pflanzenreich. Küster[1]) hat daher auch bereits gewisse morphologische Rhythmenbildungen im Pflanzenreich auf analoge Verhältnisse zurückzuführen gesucht. Die wesentlichen Momente bei dem Liesegangschen Phänomen sind also folgende. Ein Faktor (die Konzentration des gelösten Silberchromats) nimmt allmählich mehr und mehr an Größe zu. Ist eine bestimmte Grenze erreicht, so wird ein Vorgang (die Ausfällung des Silberchromats in der übersättigten Lösung) ausgelöst, der die Größe desselben wieder reduziert und die Zunahme beginnt von neuem. Der Faktor, welcher den reduktiven Prozeß auslöst, wird hier von dem an Größe zunehmenden Faktor selbst produziert. Es ist die dichte Lagerung der Molekülе in der übersättigten Lösung. Haben wir also in dem rhythmischen Einströmen der Luft in der Mariotteschen Flasche ein Beispiel, bei dem der reduktive Prozeß durch einen äußeren Faktor (den Druck der atmosphärischen Luft) ausgelöst wird, so stellt das Liesegangsche Phänomen ein Beispiel vor, bei dem die Auslösung des reduktiven Prozesses automatisch durch ein inneres Moment des seine Größe dauernd ändernden Prozesses selbst stattfindet. Das erstere Beispiel würde ein Analogon zu den rhythmischen Reizwirkungen, das letztere ein Analogon zu der automatischen Rhythmenbildung in lebendigen Systemen abgeben.

Das gleiche Prinzip wie bei dem Beispiel der Mariotteschen Flasche und des Liesegangschen Phänomens liegt auch allen anderen einfacheren und komplizierteren Rhythmenbildungen in leblosen Systemen zugrunde, deren Mechanismus bisher genauer analysiert worden ist. Der Neefsche Hammer, der Wehneltsche Unterbrecher, die pulsierende Katalyse Bredigs, das Pendel usf. liefern weitere Beispiele dafür. Alle Rhythmenbildungen beruhen auf dem allgemeinen Prinzip, daß ein Vorgang, der an Größe immer mehr und mehr zunimmt, sobald er eine bestimmte Grenze erreicht hat, durch Auslösung eines regulatorischen Prozesses wieder auf eine geringere Größe reduziert wird. Die Auslösung des reduktiven Prozesses kann durch äußere Faktoren oder auch automatisch erfolgen. Solange die Bedingungen für die Größenzunahme des Vorganges bestehen bleiben, wird sich der Vorgang unter dem Einfluß des auslösenden Momentes rhythmisch intermittierend abspielen.

3. Die Bedingungen der Rhythmenbildung in lebendigen Systemen.

Die hier durchgeführte Analyse rhythmischer Vorgänge zeigt, daß das einfachste Schema eines rhythmisch verlaufenden Vorganges drei Elemente enthält:

1) E. Küster, Über Zonenbildung in kolloidalen Medien. Jena 1913.

1. einen an Größe zunehmenden Prozeß,
2. einen die Größe von 1. reduzierenden Prozeß.
3. ein den reduzierenden Prozeß auslösendes Moment.

Unter der Voraussetzung, daß auch die rhythmischen Erregungsvorgänge in lebendigen Systemen nur einen speziellen Fall dieses allgemeinen Grundschemas verwirklichen, hat die Analyse der rhythmischen Erregungsvorgänge zunächst die Aufgabe, diese drei Elemente speziell für lebendige Systeme zu ermitteln.

Die Vorstellungen, die wir über die Natur und den Ablauf des Erregungsvorganges gewonnen haben, gestatten uns diese Feststellung, soweit sie für die Frage nach den allgemeinen Bedingungen der rhythmischen Entladungen nötig ist, ohne Schwierigkeiten. Legen wir die Verhältnisse eines im Ruhestoffwechsel befindlichen aëroben Systems zugrunde, so wird jeder funktionell erregende Einzelreiz in dem Moment, wo er einsetzt, das bestehende Stoffwechselgleichgewicht stören, indem er während der Zeiteinheit in der Raumeinheit mehr zerfallsfähige Moleküle zum oxydativen Zerfall bringt, als während des Ruhestoffwechsels zerfallen. Im unmittelbaren Anschluß an den Beginn des Zerfalls beginnt aber auch bereits die innere Selbststeuerung des Stoffwechsels, die jede Störung des Stoffwechselgleichgewichts im Sinne des Massenwirkungsgesetzes wieder ausgleicht, indem sie durch Zufuhr von organischem Ersatzmaterial und Sauerstoff und durch Abfuhr der Zerfallsprodukte die Restitution der ursprünglichen Verhältnisse besorgt. Ist durch den Zerfall momentan die Zahl der zerfallsfähigen Moleküle in der Raum- und Zeiteinheit gegenüber den Verhältnissen im Ruhestoffwechsel vermindert, so steigt diese Zahl in dem Maße, wie sich die Restitution vollzieht, durch den Aufbau zerfallsfähiger Moleküle wieder an. Wirkt nach Herstellung des Stoffwechselgleichgewichts ein zweiter Reiz, so wiederholt sich derselbe Prozeß usf. In diesem Vorgang können wir die drei Elemente, die in jedem Schema rhythmischer Vorgänge enthalten sind, erkennen. Der fortschreitende Aufbau zerfallsfähiger Moleküle stellt den Faktor 1. des allgemeinen Schemas vor, d. h. den an Größe zunehmenden Prozeß. Der Zerfall der zerfallsfähigen Moleküle repräsentiert den Faktor 2., d. h. den reduzierenden Auslösungsprozeß. Der Reiz endlich bildet den Faktor 3., d. h. das auslösende Moment.

Diese Identifizierung ist ohne weiteres klar. Aber hier beginnt nun erst das eigentliche Problem der Rhythmik lebendiger Systeme. Die bisherige Formulierung gestattet uns nur, das Problem scharf zuzuspitzen. Es springt sofort in die Augen, sobald wir statt der eben angenommenen rhythmisch wirkenden Einzelreize einen kontinuierlichen Reiz voraussetzen, denn hier entsteht die Frage, wie es unter der fortbestehenden Einwirkung des Reizes überhaupt dazu kommen kann, daß der Aufbau zerfallsfähiger Moleküle nach der ersten Entladung wieder einen solchen Wert erreicht, bei dem ein Auslösungsvorgang möglich wird, der plötzlich die Zahl der aufgebauten Moleküle auf ein niedrigeres Niveau reduziert. Mit anderen Worten: weshalb findet der Zerfall unter dem Einfluß des kontinuierlich andauernden Reizes nicht kontinuierlich statt in dem Maße, wie die Moleküle sich wieder aufbauen? Weshalb glimmt

Digitized by Google

die Erregung unter dem Einfluß des kontinuierlichen Reizes nicht auf einem bestimmten Niveau gleichmäßig fort? Hier steckt der eigentliche Kern des Problems der rhythmischen Erregungen.

Zur Aufklärung dieses Problems der Rhythmik ist es notwendig, sich einige spezielle Momente aus dem Wesen der Auslösungsvorgänge zu vergegenwärtigen. Wir haben es bei der Wirkung des Reizes speziell mit einem chemischen Auslösungsvorgang zu tun, und so erscheint es zweckmäßig, wiederum ein einfacheres Beispiel eines chemischen Auslösungsvorganges aus der leblosen Natur zum Vergleich heranzuziehen. Zu den Bedingungen, die zum Zustandekommen eines chemischen Auslösungsvorganges, etwa eines Explosionsvorganges, der ja mit dem Erregungsvorgange weitgehende Analogien bietet, notwendig sind, gehören nicht bloß die äußeren Bedingungen des explosiven Systems, sondern auch die im Inneren desselben selbst gelegenen Bedingungen. Die kausale Betrachtungsweise, die sich damit begnügt, in dem äußeren Reiz „die Ursache" des Auslösungsvorganges zu sehen, verführt uns hier wieder leicht zu einem Fehler durch Vernachlässigung dieser inneren Bedingungen.

In dem Ablauf jedes Explosionsvorganges ist außer der lokalen Wirkung des auslösenden Faktors an den unmittelbar von ihm getroffenen Molekülen des explosiblen Systems auch die Ausbreitung des Zerfalls von Querschnitt zu Querschnitt enthalten. Dasselbe gilt, wie bereits an anderer Stelle betont[1]), von dem speziellen Fall des Erregungsvorganges. In jedem Reizerfolg steckt außer der lokalen Erregung, die der Reiz selbst unmittelbar hervorruft, noch die Ausbreitung der Erregung durch Leitung. Diese Ausbreitung des Zerfalls bei chemischen Auslösungsvorgängen ist vom äußeren Reiz selbst nicht unmittelbar abhängig. Sie wird vielmehr bedingt durch die Energie, welche erst beim Zerfall der vom auslösenden Faktor selbst direkt getroffenen Moleküle frei wird. Daß die Ausbreitung des Zerfalls lediglich durch die inneren Eigenschaften des explosiblen Systems bedingt wird und von dem auslösenden Faktor unmittelbar unabhängig ist, zeigt sich deutlich, wenn man in einem explosiblen System diese inneren Eigenschaften verändert, ohne die chemische Konstitution der explosiblen Verbindung selbst irgendwie zu beeinflussen. Feuchtet man eine Portion Jodstickstoff, die in trockenem Zustand im höchsten Grade explosibel ist, nur ganz wenig an, so ruft der einwirkende Stoß keinen Auslösungsvorgang mehr hervor, obwohl die chemische Natur der explosiblen Verbindung dieselbe geblieben ist. Wir können hieraus einige dieser inneren Bedingungen für die Ausbreitung des Zerfalls entnehmen. Wenn ein Zerfall zustandekommen soll, ist es nötig, daß mindestens zwei Moleküle Jodstickstoff in Reaktionsnähe zusammentreffen. Wenn eine Explosion, d. h. eine Ausbreitung des Zerfalls durch das ganze System stattfinden soll, muß die Energiemenge, die beim Zerfall der unmittelbar vom Reiz getroffenen Moleküle frei wird, ausreichen, um auch eine genügende Menge der benachbarten Moleküle zum Zerfall zu bringen. Das ist möglich bei der trockenen Jodstickstoffmasse, das ist aber nicht möglich, wenn dieselbe angefeuchtet ist, weil hier die Wassermoleküle als Puffer wirken und die Zahl der Jod-

1) Vgl. Kap. VI, p. 108.

stickstoffmoleküle, die in der Zeit- und Raumeinheit in Reaktionsnähe geraten, vermindern. Als innere Bedingungen für die Ausbreitung des Zerfalls kommen also in Betracht: 1. Der Labilitätsgrad der miteinander reagierenden Moleküle; 2. die Zahl der Zusammenstöße der letzteren in der Zeit- und Raumeinheit und 3. die Energiemenge, welche bei der Reaktion frei wird. Diese drei Faktoren müssen einen bestimmten Wert erreicht haben, wenn ein Auslösungsvorgang stattfinden soll.

Diese selben Bedingungen, wie sie für den einfachsten Explosionsvorgang gelten, müssen aber allgemein für jeden chemischen Auslösungsvorgang und speziell auch für den Erregungsvorgang in der lebendigen Substanz erfüllt sein. Das heißt, ein Reiz kann einen Erregungsvorgang mit wahrnehmbarem Reizerfolg nur auslösen, wenn die inneren Bedingungen der Erregungsausbreitung (Erregungsleitung) realisiert sind. Stellen wir uns nun vor, auf ein lebendiges System wirke ein kontinuierlicher Reiz ein, so können wir für die Vorgänge, welche sich dabei abspielen, und welche zur Genese rhythmischer Entladungen führen, mittels der molekularen Betrachtungsweise in ihren Prinzipien ein klares und anschauliches Verständnis gewinnen.

Im Beginn der Einwirkung des Reizes wird eine plötzliche Steigerung des Zerfalls eintreten, der eine Neubildung zerfallsfähigen Materials auf dem Fuße folgt. Hat der Aufbau zerfallsfähiger Moleküle und die Beseitigung der Zerfallsprodukte denjenigen Umfang erreicht, bei dem die inneren Bedingungen für die Ausbreitung einer Erregung wieder hergestellt sind, so wird der kontinuierlich fortbestehende Reiz wiederum wirksam werden und von neuem einen Auslösungsvorgang in Form einer Erregung herbeiführen, denn dieser Punkt repräsentiert die Reizschwelle für den bestehenden Reiz. Der neuen Erregung wird wiederum ein Aufbau zerfallsfähiger Moleküle folgen, bis die Reizschwelle von neuem erreicht ist und der Reiz eine neue Entladung herbeiführt usf. in rhythmischer Folge. Das Prinzip dieser rhythmischen Entladungen liegt also darin, daß nach einer Entladung der Reiz für eine gewisse Zeit unwirksam wird, und daß in dieser Zeit der Aufbau zerfallsfähiger Moleküle wieder soweit erfolgen kann, bis die inneren Bedingungen für die Ausbreitung des Zerfalls wieder hergestellt sind. Dann wird der Reiz wieder wirksam und löst eine neue Entladung aus. Das Wesentliche dabei ist der Umstand, daß trotz der Fortdauer des äußeren Reizes wieder ein Aufbau von zerfallsfähigem Material bis zur Wiederherstellung der inneren Bedingungen für einen neuen Auslösungsvorgang stattfinden kann, weil der Reiz in der Zwischenzeit für das System unterschwellig ist.

Auch für diese fundamentale Tatsache liefert uns das anorganische Beispiel des Jodstickstoffzerfalls wieder ein ausgezeichnetes Analogon im Rahmen einfacherer Verhältnisse. Wir können hier die gleichen prinzipiellen Bedingungen herstellen, wie beim lebendigen System, das unter dem Einfluß eines kontinuierlichen Reizes steht, wenn wir eine Portion von Jodstickstoff auf Fließpapier anfeuchten und unter eine höhere Temperatur etwa von 50—60° bringen. Durch die Anfeuchtung sind die Bedingungen für die Ausbreitung des Zerfalls aufgehoben, wie es in der lebendigen Substanz durch den Zerfall beim Erregungs-

vorgang geschieht. Die hohe Temperatur des umgebenden Mediums entspricht dem kontinuierlichen äußeren Reiz. Indem das Wasser der feuchten Jodstickstoffmasse unter der hohen Temperatur allmählich verdunstet, stellen sich die inneren Bedingungen für die Ausbreitung des Zerfalls im System wieder her: Durch Abgabe des Wassers rücken die einzelnen Jodstickstoffmoleküle wieder mehr und mehr in Reaktionsnähe, d. h. die Zahl der zerfallsfähigen Moleküle in der Raumeinheit und damit die Zahl ihrer Zusammenstöße nimmt zu; gleichzeitig steigt die Temperatur des explosiblen Systems in dem Maße, wie die Wasserverdunstung sich ihrem Ende nähert, d. h. die Labilität der Moleküle steigt infolge der stärker werdenden intramolekularen Bewegungen der Jod- und Stickstoffatome. Haben diese inneren Bedingungen für die Ausbreitung sich bis zu einem bestimmten Betrage der einzelnen Faktoren entwickelt, so wird der äußere kontinuierlich bestehende Wärmereiz wirksam und löst eine Explosion aus, die durch das ganze System sich fortpflanzt. Hier haben wir bis zu einem weitgehenden Grade ein anorganisches Analogon zu dem Verhalten des lebendigen Systems und wir sehen hier an einem einfachen Beispiel, wie die Erregbarkeit trotz der kontinuierlichen Fortdauer eines Reizes bis zu einem hohen Niveau ansteigen kann, ehe die Schwelle überschritten wird, bei welcher der Reiz den Zerfall durch das ganze System hindurch auslöst.

4. Erregbarkeit und Ruhestoffwechsel.

Es ist hier der Ort, eine Frage zu berühren, die sich im Anschluß an die letzten Erörterungen aufdrängt, nämlich die Frage, wie das Bestehen eines dauernden Zerfalls der lebendigen Substanz während des Ruhestoffwechsels vereinbar zu denken ist mit der Existenz der inneren Bedingungen für die Ausbreitung des Zerfalls oder mit anderen Worten: welche Bedingungen es verhindern, daß der Zerfall während des Ruhestoffwechsels durch Ausbreitung eine mehr oder weniger vollständige Entladung des gesamten Systems auslöst. Diese Frage stellt sich, wie ich aus den in meinem Laboratorium gepflogenen Diskussionen weiß, besonders ein im Hinblick auf isobolische Systeme, die bereits von dem Schwellenreiz zu einer maximalen Entladung ohne Dekrement durch ihre ganze Masse hin veranlaßt werden[1]). Der Verfolg dieser Frage führt zu einer Klarlegung des wichtigen Verhältnisses zwischen Erregbarkeit und Ruhestoffwechsel.

Nach den vorhergehenden Erörterungen liegt es auf der Hand, welche Bedingung erfüllt sein muß, wenn ein Ruhestoffwechsel in einem erregbaren System bestehen soll, ohne daß durch Erregungsleitung das ganze System sich entlädt. Diese Bedingung ist die, daß die Energieproduktion an den einzelnen Punkten des Systems, an denen der Zerfall im Ruhestoffwechsel stattfindet, nicht groß genug ist, um als auslösender Reiz auf die benachbarten zerfallsfähigen Moleküle zu wirken.

Daß diese Bedingung auch in einem isobolischen System, das dem Alles- oder Nichtsgesetz unterliegt, verwirklicht sein kann, zeigt uns wiederum in einfachster Form das Beispiel des Jodstickstoffs. Eine

1) Vgl. Kap. VI, p. 128 u. ff.

homogene Masse von Jodstickstoff stellt, wie jede homogene Masse eines explosiblen Stoffes, ein isobolisches System vor, das auf jeden Reiz, der überhaupt wirksam ist, maximal reagiert, d. h. vollständig zerfällt, weil der Zerfall von der Reizstelle her ohne Dekrement seiner Intensität nach allen Richtungen hin durch das ganze System fortgeleitet wird. Eine Reizintensität zu finden, bei der die Jodstickstoffmasse nur partiell zerfiele, ist nicht möglich. Entweder ruft der Reiz überhaupt keinen Zerfall hervor, oder er bringt die ganze Masse zum Zerfall. Dennoch findet in einer solchen homogenen Jodstickstoffmasse andauernd ein Zerfall statt, der vollständig dem gleichmäßigen Zerfall im Ruhestoffwechsel der lebendigen Substanz entspricht. Der Jodstickstoff zersetzt sich andauernd von selbst. Läßt man eine Jodstickstoffmasse auf Fließpapier bei Zimmertemperatur liegen, so ist sie je nach ihrer Größe im Verlauf von einigen Stunden oder später verschwunden, ohne daß eine momentane Explosion stattgefunden hätte. Dieser Zerfall in Jod und Stickstoff findet auch statt, wenn die Jodstickstoffmasse in Wasser oder einer anderen Flüssigkeit aufbewahrt wird.

Erinnern wir uns ferner, daß bei höherer Temperatur eine Jodstickstoffmasse, sobald sie durch allmähliche Wasserverdunstung die inneren Bedingungen für die Fortleitung des Zerfalls gewonnen hat, von selbst explodiert, weil die Labilität und damit die Zahl der in der Raum- und Zeiteinheit zerfallenden Moleküle mit steigender Temperatur zunimmt, so wird ersichtlich, daß der Umfang des Ruhezerfalls eine bestimmte Grenze nicht überschreiten darf, soll nicht eine Entladung durch das ganze System hindurch erfolgen.

Dasselbe Abhängigkeitsverhältnis zwischen Erregbarkeit und Ruhestoffwechsel finden wir in lebendigen Systemen. Die Versuche von Winterstein[1]) an den Nervenzentren des Frosches geben ein gutes Beispiel dafür. Wird ein Frosch in einem Wärmekasten unter eine Temperatur von etwa 40° C gebracht, so tritt allmählich eine Erregbarkeitssteigerung der Nervenzentren ein, die, wenn die Innentemperatur des Tieres etwa 32° C erreicht, zu plötzlichen Entladungen derselben führt, so daß der Frosch in heftige tetanische Krämpfe verfällt. Die Temperatursteigerung erhöht den Umfang des Ruhestoffwechsels mehr und mehr. Damit steigt die Erregbarkeit, bis schließlich explosionsartige Entladungen erfolgen, genau wie bei dem Jodstickstoff. Je umfangreicher also der Ruhestoffwechsel wird, um so mehr steigt die Erregbarkeit und um so mehr wird die Reizschwelle erniedrigt, bis schließlich eine Erregungsausbreitung durch das ganze System zu einer maximalen Entladung führt.

Wir haben hier zugleich ein Beispiel dafür, wie durch Steigerung der Erregbarkeit ein heterobolisches System schließlich einen isobolischen Charakter annehmen kann. Die spezifische Erregbarkeit eines lebendigen Systems ist also unter anderem auch eine Funktion der Intensität seines Ruhestoffwechsels.

---

1) H. Winterstein, Über die Wirkung der Wärme auf den Biotonus der Nervenzentren. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1902, Bd. I. — Wärmelähmung und Narkose. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1905, Bd. V.

Digitized by Google

5. Rhythmik und Refraktärstadium.

Schon vor längerer Zeit habe ich versucht[1]) zu zeigen, daß das Refraktärstadium, welches der Entladung eines lebendigen Systems auf dem Fuße folgt, die Grundlage bildet für die bisher so schwer verständlichen Tatsachen der rhythmischen Erregungsvorgänge. Inzwischen ist es uns gelungen, die fundamentale Bedeutung des Refraktärstadiums auch für andere allgemein physiologische Vorgänge aufzudecken. Die Tatsachen der Ermüdung, die Tatsachen der Hemmung, sind auf die Entwicklung eines absoluten oder relativen Refraktärstadiums zurückgeführt worden. Hier sollen auch nun die Beziehungen der rhythmischen Erregungsvorgänge zum Refraktärstadium noch etwas schärfer herausgearbeitet werden, als es bisher möglich war. Die eben dargelegten allgemeinen Bedingungen für die Rhythmenbildung in lebendigen Systemen liefern die Basis dazu.

Es hat sich gezeigt, daß nach einer Entladung trotz des kontinuierlichen Forthestehens eines Reizes die inneren Bedingungen für das Zustandekommen eines neuen Auslösungsvorganges sich nur deshalb wieder herstellen können, ohne daß der Reiz alles zerfallsfähige Material in dem Maße, wie es neu gebildet wird, auch gleich wieder zum Zerfall brächte, weil während dieser Zeit der Restitution die Erregbarkeit herabgesetzt ist, so daß der Reiz in dieser Zeit überhaupt unwirksam bleibt. Darin liegt die enge Beziehung des Refraktärstadiums zur Rhythmenbildung. Da aber die Veränderungen der Erregbarkeit des Systems während des Refraktärstadiums einen ganz bestimmten zeitlichen Verlauf nehmen, so ergibt sich daraus die Notwendigkeit, die Bedeutung ihrer charakteristischen Einzelheiten für die Genese der speziellen Fälle von rhythmischen Entladungen etwas eingehender zu berücksichtigen.

a) Rhythmische Entladungen auf einen kontinuierlichen Reiz. Stellen wir uns vor, ein Reiz setzt plötzlich ein und fährt dauernd fort zu wirken, so ist zunächst die bekannte Tatsache zu berücksichtigen, daß die erste steile Änderung in den äußeren Lebensbedingungen, die das Einsetzen des Reizes darstellt, eine stärkere Erregung im lebendigen System hervorruft, als die Fortdauer des Reizes. Der Reizerfolg ist, wie wir das besonders vom konstanten Strom, aber auch von chemischen, osmotischen und anderen Reizen wissen, im Beginn einer kontinuierlich fortdauernden Reizung größer, als im weiteren Verlauf. Es wird also beim ersten Einsetzen des Reizes eine starke Entladung entstehen, die ein verhältnismäßig langes Refraktärstadium im Gefolge hat. Während dieses Refraktärstadiums erfolgt die Neubildung zerfallsfähigen Materials, die entsprechend dem Massengesetz anfangs schnell, dann, je mehr der Stoffwechselgleichgewichtszustand erreicht wird, um so langsamer erfolgt. Ist nun durch die Neubildung zerfallsfähigen Materials der Erregbarkeitsgrad erreicht, bei dem der Reiz wieder wirksam wird, so wird eine neue Entladung ausgelöst, die aber schwächer sein muß als die erste, weil infolge der noch nicht vollkommen beendeten Restitution die Erregbarkeit noch geringer ist als beim Einsetzen des Reizes.

---

1) Max Verworn, Die Biogenhypothese. Jena 1903.

Der zweiten Entladung entspricht eine neue Erregbarkeitsherabsetzung d. h. eine erneute Vertiefung des Refraktärstadiums. Derselben folgt dann auf dem Fuße wieder die Neubildung zerfallsfähigen Materials, bis der Erregbarkeitsgrad wiederum die Schwelle des dauernd bestehenden Reizes erreicht hat. Dann findet die dritte Entladung statt usf. Da die Entladungen unter der fortdauernden Einwirkung des Reizes immer schon erfolgen, ehe das Refraktärstadium vollständig abgeklungen und die Restitution beendigt ist, so müssen sich selbstverständlich allmählich die Folgen der Ermüdung bemerkbar machen, d. h. alle die Symptome, die bereits früher[1]) ausführlich behandelt wurden. Es wird also der Erregungsablauf und damit das Refraktärstadium und die Restitution mehr und mehr in die Länge gezogen, es wird die Erregungshöhe bei jeder Entladung ab- und die Erregbarkeitsherabsetzung zunehmen, und es werden die Intervalle zwischen den einzelnen Entladungen länger werden. Schließlich wird sich je nach der Reizintensität auf einem über oder unter der Schwelle des wahrnehmbaren Reizerfolges gelegenen Niveau ein dauernder Gleichgewichtszustand entwickeln, d. h. eine schwache tonische Erregung oder eine Hemmung, analog dem Verlauf der Kurve des Grundschemas der Interferenz (Fig. 82, p. 205).

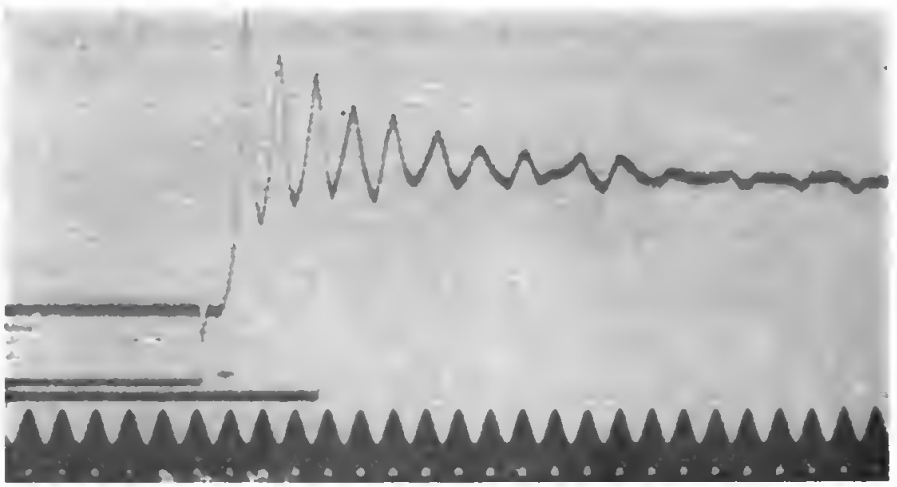
Daß mit jeder der rhythmischen Entladungen in der Tat die Entwicklung eines neuen Refraktärstadiums verbunden ist, in dem der Erregbarkeitsabfall und Wiederanstieg den typischen Verlauf hat, ist für den Schildkrötenmuskel in sehr deutlicher Weise von Dittler und Oinuma[2]) demonstriert worden. Diese Forscher haben den M. omohyoideus der Schildkröte durch einen starken konstanten Strom in rhythmische Erregung versetzt und seine Erregbarkeit zu verschiedenen Zeitpunkten während der Entladungen und in den Intervallen zwischen ihnen mit einem maximalen Induktionsöffnungsschlag geprüft. Die Aktionsströme wurden mittels des Saitengalvanometers dargestellt und photographisch registriert (Fig. 103). Es zeigte sich der typische Verlauf eines Refraktärstadiums mit dem Beginn einer jeden rhythmischen Entladung.

b) Rhythmische Entladungen auf rhythmische Reize von größerer Frequenz. Hält man sich den charakteristischen Verlauf des Refraktärstadiums und die Erregbarkeitsverhältnisse, welche zu jedem Zeitpunkte desselben im lebendigen System bestehen, vor Augen, so ist es leicht, die Bedingungen anzugeben, unter denen eine rhythmische Reizung von bestimmter Frequenz rhythmische Entladungen von geringerer Frequenz auslöst. Diese Bedingungen sind folgende. Die Intervalle zwischen den Reizen müssen beträchtlich kürzer sein, als die Dauer des Refraktärstadiums. Die spezifischen Erregbarkeitsverhältnisse des lebendigen Systems müssen derartig sein, daß die maximale Erregbarkeitsherabsetzung während des Refraktärstadiums einen Grad erreicht, bei dem die Intensität der einwirkenden Reize unter die Reizschwelle fällt. Folgen unter diesen Voraussetzungen die Reize einander so schnell, daß der zweite Reiz das System in einem Zeitpunkt des Refraktärstadiums

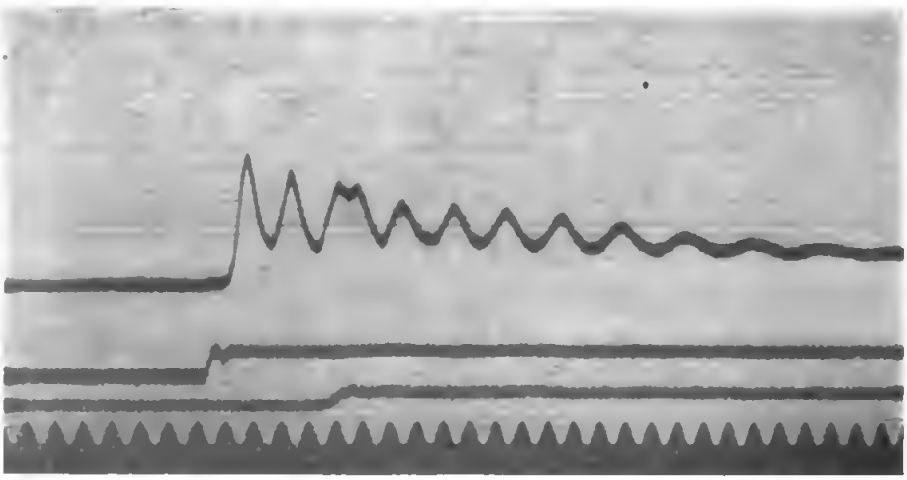
1) Vgl. Kap. VII, p. 171 und Kap. VIII, p. 205.

2) Dittler u. Oinuma, Über die Eigenperiode quergestreifter Skelettmuskeln nach Untersuchungen an der Schildkröte. Pflügers Archiv 1911, Bd. 139.

trifft, in dem er vollkommen unwirksam ist, so muß unter allen Umständen eine Transformation des Reizrhythmus in einen weniger frequenten Erregungsrhythmus eintreten, wie das die schematische Kurve (Fig. 104) zur Anschauung bringt.



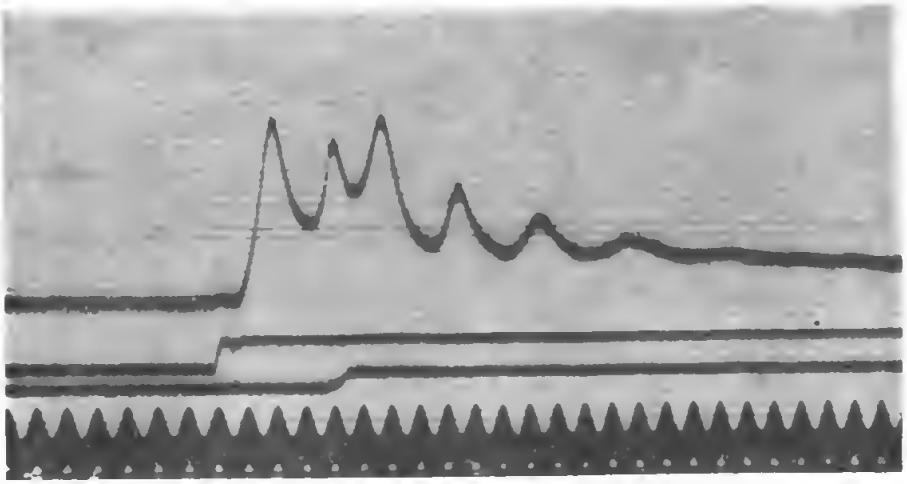
A



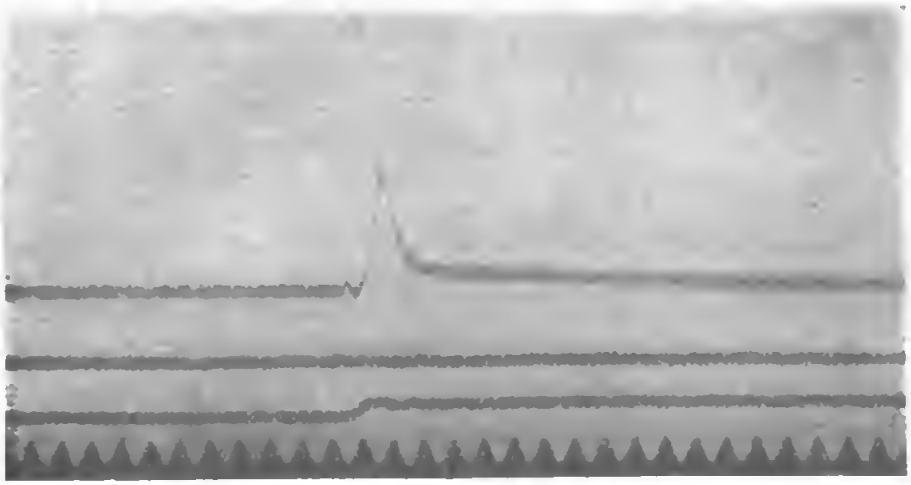
B

Fig. 103. Rhythmische Kontraktionen des Retractor capitis der Schildkröte unter dem Einfluß eines konstanten Stromes. Refraktärstadium für einen Induktionsschlag zwischen den einzelnen Erregungswellen der Reihe. Oben die rhythmischen Kontraktionen des Muskels. Darunter die Reizschreibung des konstanten Stromes. Darunter die Reizschreibung des Induktionsschlages. Darunter die Schattenkurve der Zeitschreibung in Sechzigstel Sekunden. *A*, *B*, *C*, Wirkung des Induktionsschlages in drei verschiedenen Zeitpunkten nach einer einzelnen Erregungswelle: *A* der Induktionsschlag ist ganz unwirksam, *B* er ist schwach, *C* er ist stärker wirksam. *D* Wirkung des Induktionsschlages für sich allein am nicht durchströmten ruhenden Muskel zum Vergleich. Nach Dittler und Oinuma.

Da die Dauer des Refraktärstadiums durch verschiedene Faktoren, wie z. B. durch Ermüdung in die Länge gezogen werden kann[1]), so wird nicht selten eine Transformation des Reizrhythmus in einen langsameren Erregungsrhythmus sich erst allmählich im Laufe der Einwirkung der



C



D

Reizung entwickeln. Einige der Muskelzuckungskurven, welche Broca und Richet[2]) bei rhythmischer Reizung der motorischen Sphäre des Großhirns am Hunde erhielten, lassen diese Tatsache recht deutlich erkennen (vgl. Fig. 98, p. 239). Hier ist z. B. anfangs jeder Reiz wirksam, allmählich mit zunehmender Ermüdung zeigt jeder zweite Reiz einen immer

1) Vgl. Kap. VII, p. 176.

2) Broca et Richet, Période réfractaire dans les centres nerveux. Arch. de Physiol. normale et patholog. 1897.

mehr abnehmenden Erfolg, bis er vollständig unwirksam wird. Unser Schema gibt die Erklärung dafür.

Schließlich können aber je nach der Reizfrequenz, Reizintensität und spezifischen Erregbarkeit des Systems auch Transformationen zustande kommen, bei denen nur auf jeden dritten oder vierten oder noch späteren Reiz eine Entladung erfolgt, und ebenso ist hier die Möglichkeit der Periodenbildung gegeben.

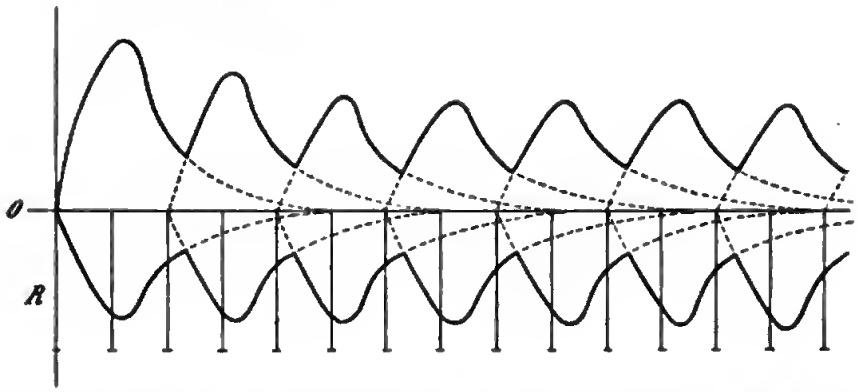


Fig. 104. Schema für die Transformation eines frequenten Reizrhythmus in einen weniger frequenten Erregungsrhythmus. Die Bedeutung der Einzelheiten ist dieselbe wie in den früheren Kurven Fig. 82, 83 u. ff. Jeder zweite Reiz fällt in das absolute Refraktärstadium des vorhergehenden und ist daher völlig unwirksam.

c) Rhythmische Entladungen auf einen momentanen Einzelreiz. Die Auslösung einer rhythmisch intermittierenden Entladung durch einen kurzen Einzelreiz bietet von allen rhythmischen Erregungsvorgängen auf den ersten Blick dem Verständnis die meisten Schwierigkeiten, denn man sieht nicht, wie nach der ersten Entladung des Systems, ohne daß der Reiz noch andauert oder wiederkehrt, eine zweite Entladung ausgelöst werden kann usf. Es scheint das auslösende Moment für die zweite und dritte und alle folgenden Entladungen zu fehlen. Andererseits liegt es auf der Hand, daß ohne ein solches auslösendes Moment eine zweite und weitere Entladung nicht zustande kommen kann. Es entsteht also die Frage, welcher Faktor das auslösende Moment für die folgenden Entladungen vorstellt. Ein dauernd im System selbst vorhandener Faktor, wie bei der Flimmerbewegung, kann es nicht sein, denn solange kein Reiz von außen her einwirkt, zeigt das System keine rhythmischen Entladungen. Es ist demnach kein Zweifel, daß der auslösende Faktor noch durch eine Folge des ersten momentanen Reizes repräsentiert sein muß. Es fragt sich also, welche Folge des Reizes das auslösende Moment für die zweite Entladung abgibt.

Derjenige Fall rhythmischer Entladungen auf einen Einzelreiz, welcher bisher am eingehendsten untersucht worden ist, findet sich beim Strychninfrosch. Reizt man bei einem mit Strychnin vergifteten Frosch, dessen Ischiadicus durchschnitten ist, das zentrale Ende desselben mit einem einzelnen Öffnungsinduktionsschlag, so erhält man z. B. an dem mit einer graphischen Vorrichtung verbundenen M. triceps einen

langdauernden Tetanus, der sich aus rhythmisch intermittierenden Erregungen des Muskels zusammensetzt. Baglioni[1]) hat für die Genese dieses langanhaltenden Tetanus folgende Erklärung gegeben. Indem der Reiz die durch Strychninvergiftung ungeheuer erregbar gewordenen Ganglienzellen der Hinterhörner des Rückenmarks zur Entladung bringt, ruft er zunächst eine heftige Muskelkontraktion hervor. Durch diese Kontraktion werden die sensiblen Nervenenden in den Gelenken, in den Sehnen, in der Haut mechanisch gereizt und ihre Erregung wird wieder zum Rückenmark geleitet. Während nun die Erregbarkeit der sensiblen Ganglienzellen der Hinterhörner bei einem normalen Frosch zu gering ist, als daß diese Zellen durch den schwachen Reiz zur Entladung eines nach außen wirksamen Impulses erregt werden könnten, liegt die Sache beim Strychninfrosch infolge der ungeheueren Erregbarkeitssteigerung der Hinterhornzellen anders und so werden diese zu einem neuen Impuls veranlaßt, der wiederum eine Muskelerregung herbeiführt, die ihrerseits wieder zu einer dritten Erregung der Hinterhornzellen Anlaß gibt usf. Nach dieser Auffassung von Baglioni liegt also hier der Faktor, welcher die lange rhythmisch intermittierende Entladung der Ganglienzellen des Rückenmarks auslöst, in der fortwährend reflektorisch von neuem ausgelösten Wiederreizung derselben. In der Tat hat sich auch bestätigt, daß die lange Dauer der Strychnintetani durch diesen Faktor der Wiederreizung mit bedingt ist. Indessen hat schon Baglioni gefunden[2]), daß auch nach weitgehender Ausschaltung dieser reflektorischen Wiederreizung noch immer durch einen Einzelreiz Kontraktionen von tetanischem Charakter beim Strychninfrosch ausgelöst werden und Miss Buchanan[3]), Henkel[4]) und Vészi[5]) haben in neuester Zeit nach vollkommener Ausschaltung jeder reflektorischen Wiederreizung gezeigt, daß ein Einzelreiz noch immer rhythmische Entladungen auslöst und zwar wie Henkel fand, nicht selten von einer Dauer bis zu 25 Sekunden. In den Versuchen von Henkel und Vészi war auf die peinlichste Weise nicht bloß jede reflektorische, sondern überhaupt jede Möglichkeit einer Wiederreizung etwa durch Erschütterung des Präparats usw. vollständig einwandsfrei ausgeschlossen. Nach alledem bleibt nichts übrig, als das auslösende Moment in einer Folge des momentanen Einzelreizes zu suchen, die derselbe innerhalb des lebendigen Systems hinterläßt.

Legt man sich die Frage vor, welche Folge des momentanen Reizes hier in Betracht kommen kann, so kann die Antwort nur lauten: die Erregung selbst, die er hervorbringt, denn die Erregung mit ihren sekundären Folgen allein ist es, welche das vom Reiz getroffene System von dem ruhenden System unterscheidet. Vom Erregungsvorgang aber wissen

1) Baglioni, Physiologische Differenzierung verschiedener Mechanismen des Rückenmarks. Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. 1900, Suppl.

2) Baglioni, Zur Genese der reflektorischen Tetani. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1903, Bd. II.

3) Florence Buchanan, The relation of the electrical to the mechanical reflex response in the frog. Quarterly Journ. of Physiol. 1912, Vol. V.

4) Hieronymus Henkel, Rhythmische Entladungen der Nervenzentra. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1913, Bd. XV.

5) Julius Vészi, Untersuchungen über die rhythmisch intermittierenden Entladungen des Strychninrückenmarks. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1913, Bd. XV.

wir schon aus den Tatsachen der Erregungsleitung[1]), daß er selbst wieder als Reiz für die Auslösung einer neuen Erregung dienen kann.

Um die Bedingungen für die Auslösung der zweiten Erregung durch die vom primären Reiz hervorgebrachte Erregung zu ermitteln, ist es notwendig, daß wir uns an den relativen Verlauf der primären Erregung einerseits und der durch sie bedingten Erregbarkeits-, d. h. Reizschwellenveränderung andererseits erinnern, wie ihn unsere Kurvenschemata, z. B. Fig. 75, p. 198 zur Darstellung bringen. Legen wir der Betrachtung ein isobolisches System zugrunde, wie es die mit Strychnin vergiftete Hinterhornzelle nach Vészis Feststellungen[2]) ist, so haben wir folgende Verhältnisse. In der Zeit vom Beginn bis zum Höhepunkt der Erregung ist das System, wie wir aus zahlreichen Erfahrungen wissen, absolut refraktär, d. h. für keine Reizintensität erregbar. Obwohl also die Erregung, d. h. der Zerfall am Gipfel der Kurve den größten Umfang hat und daher seine maximale Energieproduktion als auslösender Reiz die größte Intensität haben würde, kann diese Erregung doch nicht als Reiz eine neue Erregung auslösen, weil in diesem Moment die Erregbarkeit des Systems selbst für die stärksten Reize erloschen ist, denn es ist momentan alles zerfallsfähige Material zerfallen. In dem Maße, wie die Erregung vom Gipfel aus absinkt, kehrt die Erregbarkeit durch Neubildung zerfallsfähigen Materials wieder zurück. Schließlich würde die Erregung vollständig erloschen und die Erregbarkeit wieder auf ihren höchsten Grad zurückgekehrt sein. Bei der enormen Erregbarkeitshöhe des Strychninneurons würde jetzt der schwächste Reiz wieder eine neue maximale Entladung hervorrufen. Nehmen wir nun an, durch die Strychninvergiftung wäre die Erregbarkeit der Hinterhornzelle so gesteigert, daß schon, ehe die Erregung vollständig abgeklungen ist, die Reizschwelle für die Ausbreitung der Erregung erreicht wäre, so könnte der in diesem Zeitpunkt noch bestehende Erregungsrückstand eine neue plötzliche Entladung auslösen, und derselbe Vorgang könnte sich in rhythmischer Folge wiederholen. Die Erregung würde nie ganz erlöschen, sondern immer nur rhythmisch an- und abschwellen. Der auslösende Reiz wäre nach dieser Auffassung der Erregungsrückstand, der jedesmal in dem Augenblick zu einer neuen Entladung führte, wo die Reizschwelle für ihn wieder erreicht wäre.

Es darf indessen nicht übersehen werden, daß der Annahme dieser Auffassung eine bedeutende Schwierigkeit im Wege steht. Für ein im Ruhezustand befindliches System, das von einem momentanen Einzelreiz zu einer Entladung gebracht wird, wissen wir, daß durch die Selbststeuerung des Stoffwechsels die Erregbarkeit in demselben Maße sich wiederherstellt, wie die Erregung absinkt. Absinken der Erregung und Anstieg der Erregbarkeit verlaufen proportional. Ist das der Fall, so findet sich im Verlauf der beiden Kurven von ihrem Gipfel bis zur Abszisse kein Punkt, an dem die noch bestehende Erregung eine Reizintensität vorstellen würde, die über die jeweilig bestehende Erregbarkeitsschwelle hinausginge. Die Erregung würde zu keinem Zeitpunkt

1) Vgl. Kap. VI, p. 119 u. ff.
2) Vgl. Kap. III, p. 44.

als Reiz eine neue Entladung auslösen können, weil ihre Intensität niemals die grade bestehende Schwelle überschritte. Sie könnte aber nur dann als auslösender Reiz wirken, wenn sie an irgendeinem Punkte größer wäre, als der Wert der Erregbarkeitsschwelle, so daß sie als Reiz diese Schwelle überschritte. Das ist bei einer proportionalen Abnahme

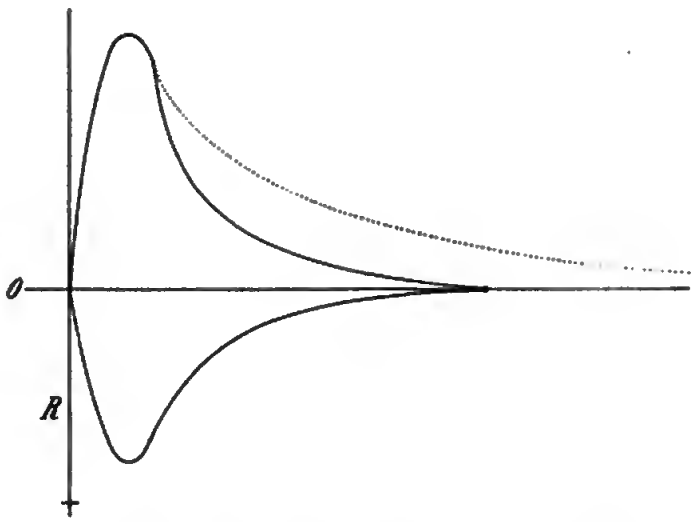


Fig. 105. Schema der sekundären Nachwirkung einer Erregnng. Die ausgezogene Kurve über der *O*-Linie zeigt den Ablauf der chemischen Zerfalls- und Restitutionsprozesse, die unter der *O*-Linie liegende den Ablauf der Erregbarkeitsabnahme und -restitution an. Die punktierte Linie bedeutet die sekundäre Nachwirkung, welche die Selbststeuerung des Stoffwechsels überdauert.

der Erregung und der Reizschwelle nicht möglich. Darin liegt die Schwierigkeit.

Dennoch scheint mir eine Möglichkeit zu bestehen, diese Schwierigkeit zu überwinden. Vergegenwärtigen wir uns zunächst, daß das, was

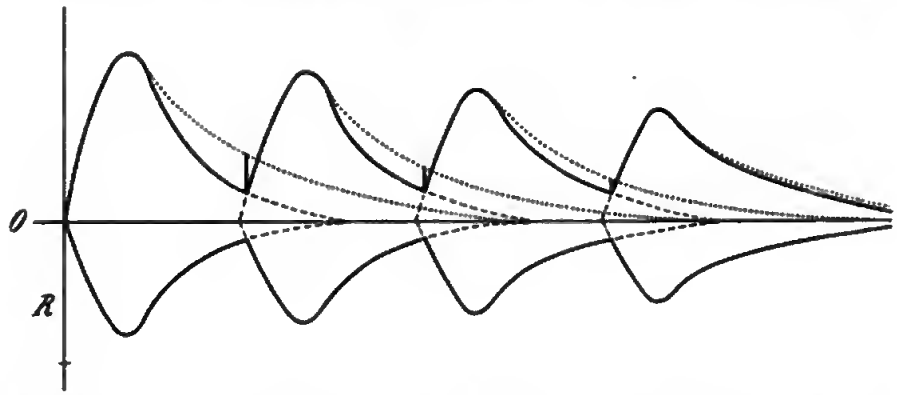


Fig. 106. Schema für die Entstehung der rhythmischen Entladungen auf einen momentanen Einzelreiz. Die punktierten Linien geben die sekundäre Nachwirkung der vorher abgelaufenen Erregung an, welche als Reiz für die Auslösung der nächsten Entladung wirkt, sobald die Erregbarkeit wieder ihren Schwellenwert erreicht hat.

wir als Erregung bezeichnen, ein Sammelausdruck ist für eine ganze Reihe einzelner Komponenten. Die Erregung umfaßt nicht nur die Summe chemischer Prozesse, die mit dem Zerfall komplizierter Ver-

bindungen verknüpft sind, sondern auch die Produktion von verschiedenen Energieformen, wie Wärme, osmotischer Energie, Kohäsionsenergie, elektrischer Energie usw. Stellen wir uns nun vor, daß die eine oder die andere dieser Energieformen, etwa die Wärme, nur so langsam vom lebendigen System abgeben wird, daß auch nach vollständigem Ablauf des eigentlichen Zerfallsvorganges und nach vollständiger Restitution der Erregbarkeit noch ein Rückstand von ihr im System vorhanden ist (Fig. 105), so ist damit eine sekundäre Folge des Erregungsvorganges gegeben, die als auslösender Faktor wirken und eine neue Erregung hervorrufen kann, sobald die Erregbarkeit bei ihrem Anstieg den Punkt wieder erreicht hat, wo sie den Schwellenwert für den augenblicklichen Wert dieses Faktors überschreitet. So könnte durch eine sekundäre Wirkung der ersten Entladung eine zweite ausgelöst werden und dieser Vorgang müßte sich in rhythmischer Folge wiederholen (Fig. 106). Auf jeden Fall müssen wir das Prinzip der Genese dieser rhythmischen Entladungen auf einen Einzelreiz hin darin erblicken, daß die Erregung, welche der Reiz hervorruft, selbst den Faktor im Gefolge hat, der die nächste Entladung auslöst, sobald die Erregbarkeit bei ihrer Restitution nach der ersten Entladung den entsprechenden Schwellenwert wieder erreicht hat.

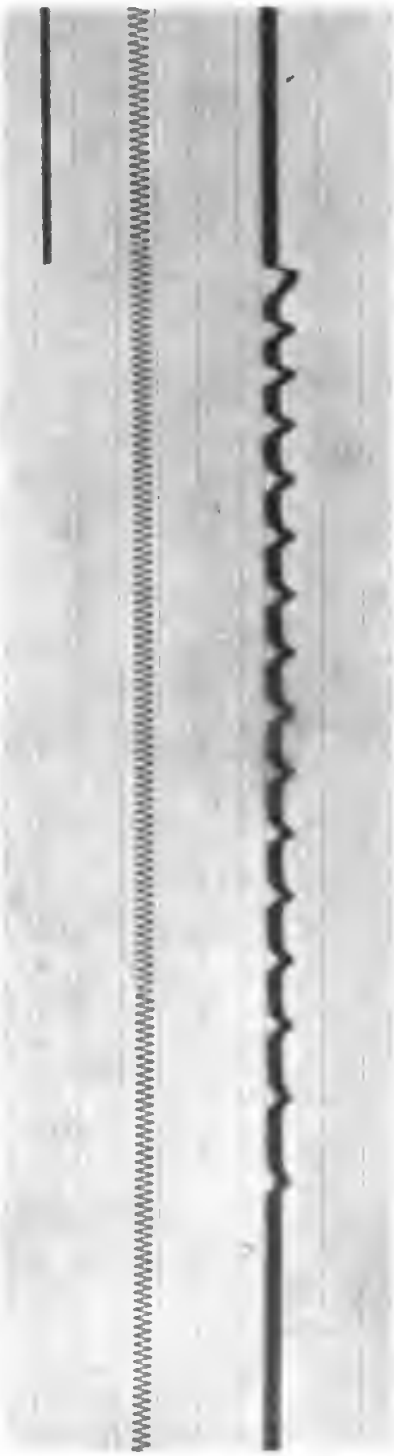


Fig. 105. Rhythmische Entladungsserie der Rückenmarkszentra eines Strychninfrosches auf einen momentanen Einzelreiz unter Ausschluß jeder reflektorischen Wiedererreizung. Die untere Kurve gibt den Reizmoment, die mittlere die Zeit in Hundertstel Sekunden, die obere die rhythmische Entladung in Form des vom motorischen Nerven zum Saitengalvanometer abgeleiteten Aktionsstromes an. Die Intervalle zwischen den einzelnen Erregungswellen werden immer länger, die Erregungswellen selbst immer stärker, bis sie ganz erlöschen. Nach Veszi.

Im weiteren Verlauf der rhythmisch intermittierenden Entladungsreihe sind am Strychninfrosch durch Henkel und Vészi ferner noch einige Einzelheiten festgestellt worden, die uns weitere Aufschlüsse geben. Zunächst begrenzt sich die Entladungsserie nach einiger Zeit selbst. Je nach dem Zustande der Zentra ist ihre Dauer verschieden. Sind die Zentra ermüdet, so ist die Serie kürzer, erholen sich die Zentra wieder, so wird auch die Entladungsserie wieder länger. Ferner werden die Intervalle zwischen den einzelnen Entladungen jeder Serie mit fortschreitender Zahl der Entladungen immer länger (Fig. 107). Diese Tatsachen zeigen, daß die Entladungsserie sich durch Ermüdung selbst begrenzt, indem der Ablauf jeder Entladung immer gedehnter und ihre Höhe immer niedriger wird. Diese Ermüdung ist aber nur eine relative, keine absolute, denn indem die Entladungen schwächer werden, wird auch die Erregbarkeitsherabsetzung, die jede einzelne hervorbringt, immer geringer. Das geht aus der Tatsache hervor, daß unmittelbar nach Ablauf der Serie ein neuer Reiz eine neue Entladungsserie, wenn auch von etwas kürzerer Dauer hervorruft. Infolge der abnehmenden Intensität der einzelnen Entladungen wird auch der auslösende Faktor, d. h. der Reiz für die nächste Entladung immer schwächer, bis er unter die Reizschwelle fällt. Damit hat die Entladungsserie ihr Ende erreicht.

Es konnte sich hier bei der Analyse der rhythmischen Entladungen nur darum handeln, die Prinzipien für die verschiedenen Typen dieser eigentümlichen und weit verbreiteten Lebensäußerungen herauszuschälen. Die Analyse einzelner Spezialfälle muß dem jeweiligen Bedürfnis vorbehalten bleiben. Selbstverständlich wird jeder Spezialfall wieder seine eigenen Besonderheiten zeigen. Bei seiner Analyse müssen daher auch zunächst alle die Bedingungen, welche die Interferenz von Erregungen beherrschen, wie die spezifische Erregbarkeit des gegebenen Systems (ob isobolisch oder heterobolisch), die Intensität der auslösenden Reize und schließlich die Frequenz derselben für den vorliegenden Fall ermittelt werden. Aber auch hierbei stellt sich wiederum eine Menge von neuen Fragen allgemeinerer Natur ein, die erst experimentell gelöst werden müssen.

X. Die Lähmungsvorgänge.

Inhalt: A. Verschiedene Möglichkeiten für die Entstehung von Lähmungen, p. 263. — B. Die oxydativen Lähmungen, p. 264. — 1. Die Erstickung als Prototyp der oxydativen Lähmungen, p. 264. — 2. Die Ermüdung als oxydative Lähmung, p. 265. — 3. Die Wärmelähmung als oxydative Lähmung, p. 266. — C. Die Analyse der Narkoselähmung, p. 268. — 1. Die allgemeinen Symptome der Narkose, p. 270. — 2. Die Lähmung der Oxydationsvorgänge bei der Narkose, p. 270. — 3. Der anoxydative Zerfall während der Narkose, p. 273. — 4. Die Narkose als akute Erstickung, p. 277. — 5. Die Frage nach der Genese der oxydativen Lähmung bei der Narkose, p. 283.

Unter allen Reizwirkungen sind es stets die Erregungsvorgänge gewesen, denen das überwiegende Interesse der Physiologen gegolten hat. Das Studium der Lähmungsvorgänge ist dagegen etwas in den Hintergrund getreten. Das ist leicht begreiflich, denn die Erregungsvorgänge fallen im allgemeinen durchaus unmittelbarer in die Augen, als die Lähmungen. Und doch haben die Lähmungsvorgänge für den Ablauf des Lebens keine geringere Bedeutung als die Erregungen. Gibt es doch im Lebensgetriebe des Organismus überhaupt keine Erregungen ohne darauffolgende Lähmungen denn, wie wir sahen, ist jede Erregung sekundär von einem Refraktärstadium gefolgt. Dazu gesellt sich aber noch die große Fülle von primären Lähmungen, die durch die verschiedenartigsten Reize wie Kälte, Sauerstoffmangel, Gifte usw. direkt hervorgerufen werden können, ohne daß eine Erregung vorherginge. Es ist daher nötig, daß die physiologische Forschung den Lähmungsvorgängen im gleichen Maße ihr Interesse zuwendet, wie den Erregungsvorgängen und daß sie der feineren Analyse der ersteren etwas tiefer nachgeht als bisher. Immerhin ist bereits ein recht umfangreiches Material auch für die Analyse dieser Gruppe von Reizwirkungen gewonnen worden.

Schon bei dem eingehenderen Studium des Erregungsvorganges hat man in den Tatsachen des Refraktärstadiums und der Ermüdung Lähmungsvorgänge zu berücksichtigen gehabt. Zahllos aber sind die lähmenden Wirkungen der Gifte und Arzneimittel, welche die Toxikologie und Pharmakologie gefunden hat. Leider ist die Untersuchung dieser Wirkungen zum allergrößten Teile ganz an der Oberfläche geblieben. Das liegt an der Entwicklung der Pharmakologie und Toxikologie. Noch später als die Physiologie beginnen diese Wissenschaften erst heute die bisher überwiegend auf die sinnfälligen Organwirkungen gerichtete Be-

Digitized by Google

trachtungsweise bis zur zellularen Analyse der Giftwirkungen zu vertiefen. Wie äußerst spärlich sind bis in die neuere Zeit die Fälle gewesen, in denen die Pharmakologie systematisch den Angriffspunkt eines Arzneimittels bis in die spezifische Zellart verfolgt und seine primäre erregende oder lähmende Wirkung auf diesen oder jenen Partialprozeß des Stoffwechselgetriebes dieser Zellart ermittelt hat! Und wie unabsehbar ist auf der „anderen Seite die Zahl der in der Pharmakologie alljährlich auftauchenden Arzneimittel", von denen man nichts weiter kennt, als einige sekundäre Wirkungen auf die Herztätigkeit, den Blutdruck, die Sekretion und Exkretion und einige andere, in die Augen fallende Lebensäußerungen des Wirbeltierkörpers! Dieser bedauerliche Zustand der heutigen Pharmakologie ist auf das unglückliche Verhältnis zurückzuführen, daß die pharmakologische Forschung nur noch zum kleinen Teil der geduldigen Arbeit biologisch und chemisch geschulter Pharmakologen entspringt, dagegen zum allergrößten Teil dem ungeduldigen Drängen der chemischen Fabriken. So kommt es, daß das Interesse an der tiefgehenden und mühsamen theoretischen Analyse der Giftwirkungen von der gierigen und oberflächlichen Hast nach praktischem Erfolg vollständig in den Hintergrund gedrängt wird, und so kommt es, daß wir auch trotz der zahllosen von der Pharmakologie aufgefundenen Beispiele von lähmenden Giftwirkungen doch nur in ganz seltenen Fällen ein wenig tiefer in den Mechanismus dieser Lähmungsvorgänge eingedrungen sind. Die Pharmakologie und Toxikologie, soweit sie in wissenschaftlicher und tiefgründiger Weise betrieben, sich nicht bestechen läßt durch äußerliche Erfolge, hat daher hier ein außerordentlich dankbares und ausgedehntes Arbeitsfeld vor sich, dem sie in Zukunft treffliche Früchte abgewinnen kann. Von einer solchen Forschung dürfen wir dann auch eine Fülle von Material für die tiefere Analyse der Lähmungsvorgänge erwarten. Vorläufig müssen wir uns indessen beschränken auf die Betrachtung einzelner, von der physiologischen Forschung etwas eingehender studierter Fälle.

A. Verschiedene Möglichkeiten für die Entstehung von Lähmungen.

Eine einfache Überlegung ergibt zunächst die Möglichkeit, daß Lähmungen, d. h. Verlangsamungen des normalen Lebensvorganges eines lebendigen Systems auf sehr verschiedene Weise entstehen können. Da der normale Ruhestoffwechsel einerseits sich aus sehr zahlreichen chemischen Partialprozessen zusammensetzt, und da andererseits diese einzelnen Partialprozesse in engster Weise voneinander abhängig sind, so muß jeder Faktor, der auch nur einen dieser Partialprozesse beschleunigt oder verzögert, sekundär auch den Ablauf des ganzen Getriebes beeinflussen. Es ist also eine Fülle von Möglichkeiten für Lähmungsvorgänge gegeben. So, wie ein kompliziertes Uhrwerk durch Fixierung irgend eines der ineinandergreifenden Teile zum Stillstand gebracht werden kann, so kann auch das Getriebe des Stoffwechsels schon in der einzelnen Zelle von ganz verschiedenen Teilgliedern aus gelähmt werden. Und wir haben allen Grund anzunehmen, daß die allermeisten Lähmungsvorgänge primär nur aus der Beeinflussung eines einzigen oder einiger

weniger Partialglieder entspringen. Eine primäre Lähmung aller oder wenigstens zahlreicher Glieder des gesamten Stoffwechsels dürften wir höchstens bei Temperaturerniedrigungen innerhalb gewisser enger Grenzen als möglich voraussetzen. Aber selbst bei dieser „Kältelähmung" ist es wegen des großen Einflusses, den jede Veränderung der relativen Massenverhältnisse in der Zelle hat, nicht wahrscheinlich, daß die Lähmung allein der Ausdruck einer gleichmäßigen Verlangsamung aller einzelnen Partialprozesse des Stoffwechsels ist.

Wenn die große Mehrzahl der Lähmungsvorgänge durch primäre Beeinflussung eines einzelnen Partialprozesses entsteht, so muß man zunächst prinzipiell die Möglichkeit zugeben, daß jedes beliebige Glied der Kette durch irgendeine spezifische Einwirkung von außen her der Ausgangspunkt für eine Lähmung werden kann. Die Fülle der verschiedenen Mechanismen von Lähmungsvorgängen wäre daher ungeheuer. Indessen die bisherigen Erfahrungen zeigen doch, daß diese Mannigfaltigkeit nicht ganz so groß sein kann, wie man nach der eben angestellten Überlegung erwarten sollte. Wenn auch jedenfalls künftige Erfahrungen nicht die Annahme beseitigen werden, daß sehr verschiedenartige Typen von Lähmungsmechanismen bestehen, so hat doch die Analyse einiger bisher untersuchter Lähmungsvorgänge die merkwürdige Tatsache ergeben, daß einer Anzahl von Lähmungsvorgängen, die durch sehr verschiedenartige äußere Faktoren bedingt sind, ein durchaus einheitlicher Mechanismus zugrunde liegt. Wie wir früher gesehen haben, daß sehr verschiedenartige Reize in erster Linie ein bestimmtes Glied der Stoffwechselkette erregen, so besteht auch für sehr verschiedenartige Reize eine bestimmte Prädilektionsstelle im Stoffwechselgetriebe, von der aus die Reize ganz besonders leicht eine lähmende Wirkung entfalten. Was aber ein hervorragendes Interesse hat, das ist die Tatsache, daß diese Prädilektionsstelle, die den häufigsten Angriffspunkt bildet, für erregende wie für lähmende Reize die gleiche ist. Es sind die Oxydationsprozesse.

B. Die oxydativen Lähmungen.

Da uns für die Reizwirkungen bei anaëroben Organismen die Erfahrungen noch fast vollständig fehlen, so können wir vorläufig nicht feststellen, welches Glied im Stoffwechsel dieser an das Leben ohne Sauerstoff angepaßten Organismen die analoge Rolle spielt, wie bei den aëroben Systemen die Oxydationen. Unsere Betrachtung betrifft daher hier nur die Welt der aëroben Organismen. Hier haben wir gesehen, daß die verschiedenen Reize, welche erregende Wirkung haben, in erster Linie immer den oxydativen Zerfall der lebendigen Substanz beschleunigen, und ebenso finden wir nun, daß von diesem Partialprozeß des Stoffwechsels aus auch besonders leicht lähmende Reizwirkungen ihren Ausgangspunkt nehmen.

1. Die Erstickung als Prototyp der oxydativen Lähmungen.

Der Prototyp dieser Gruppe von Lähmungsvorgängen, der uns den Mechanismus in reiner Form zeigt, ist natürlich die einfache Erstickung durch Entziehung der äußeren Sauerstoffzufuhr.

Entziehen wir einem aëroben System die Sauerstoffzufuhr, so tritt allmählich der oxydative Zerfall mehr und mehr in den Hintergrund und der fortbestehende Zerfall erfolgt nur noch anoxydativ. Da der oxydative Zerfall die Hauptquelle der Energieproduktion bildet, so nimmt allmählich die Energieproduktion ab. Erregende Reize haben daher einen geringeren Reizerfolg als bei genügender Sauerstoffversorgung, d. h. die Erregbarkeit ist vermindert. Die Folge der verminderten Erregbarkeit ist ein entsprechendes Dekrement in der Erregungsausbreitung, was ebenfalls wieder in der Einschränkung des äußerlich wahrnehmbaren Reizerfolges zum Ausdruck kommt. Je mehr ferner der oxydative Zerfall in den Hintergrund tritt, um so reichlicher häufen sich die Produkte des anoxydativen Zerfalls an. Auch die Anhäufung dieser Produkte hat einen Anteil an der Lähmung und verstärkt das Dekrement in der Erregungsleitung. Sowohl die Verminderung der Energieproduktion durch Abnahme des oxydativen Zerfalles, als auch die Anhäufung der Produkte des anoxydativen Zerfalles wirken also im gleichen Sinne erregbarkeitsherabsetzend, d. h. lähmend. Diese ganze Folge von Vorgängen, die im einzelnen bereits früher (p. 167 u. ff.) genauer erörtert wurde, spielt sich ab bei der Entziehung des Sauerstoffes und führt zu der Lähmung durch Erstickung. Wir können sie leicht bei den verschiedenartigsten aëroben Systemen beobachten, bei Rhizopoden und Infusorien, bei Pflanzenzellen und Ganglienzellen, besonders gut aber am Nerven, und wir können sie leicht in jeder Geschwindigkeit sich abspielen lassen, je nachdem wir nur relativen oder absoluten Sauerstoffmangel herstellen. Diese gleiche typische Folge von Vorgängen aber beobachten wir nun auch bei zahlreichen Lähmungsvorgängen, deren äußere Bedingungen ganz anderer Art sind.

2. Die Ermüdung als oxydative Lähmung.

Einen solchen analogen Fall haben wir ebenfalls schon früher kennen gelernt, in dem ausführlich behandelten Zustand der Ermüdung (p. 170 u. ff.). Die Ermüdung ist ein typischer Lähmungszustand, d. h. ein Zustand, in dem der Lebensvorgang verlangsamt und die Erregbarkeit für Reize entsprechend herabgesetzt ist. Die Ermüdung aber ist, wie wir fanden, die Folge relativen Sauerstoffmangels. Die zur Verfügung stehende Sauerstoffmenge reicht nicht aus, um zu gestatten, daß der durch die dauernde funktionelle Beanspruchung gesteigerte Zerfall sich in vollem Umfange oxydativ vollzieht. Infolgedessen entwickelt sich allmählich die oben genannte Folge von Prozessen. Es entsteht eine „Arbeitslähmung". Die Ermüdung ist eine wirkliche Erstickung und es ist hier besonders deutlich, daß die Lähmung von dem gleichen Partialprozesse des Stoffwechsels ihren Ausgangspunkt nimmt, wie die Erregung, die der einzelne Reiz hervorbringt. Die Erregung, welche die fortdauernden Reize erzeugen, geht allmählich in Lähmung über, weil die zur Verfügung stehende Sauerstoffmenge, selbst wenn sie wie im intakten Körper etwa durch Vermehrung der Blutversorgung gesteigert ist, doch nicht genügt, um den durch die fortdauernde Beanspruchung gesteigerten Sauerstoffverbrauch auch dauernd zu decken.

3. Die Wärmelähmung als oxydative Lähmung.

Ein weiteres, sehr interessantes Beispiel einer Lähmung, die aus Sauerstoffmangel entspringt, ist die Wärmelähmung. Es ist seit langer Zeit bekannt, daß mit steigender Temperatur die Lebensäußerungen aller poikilothermen Organismen zunächst eine Steigerung ihrer Intensität, nach Erreichung eines Maximums aber bei weiter steigender Temperatur eine schnell eintretende Lähmung erfahren. Die Steigerung der Geschwindigkeit des Lebensablaufes mit zunehmender Temperatur ist auf Grund der bekannten VAN'T HOFFschen Temperaturregel ohne weiteres verständlich, und zahlreiche Untersuchungen über die Geschwindigkeit des Ablaufes einzelner spezieller Lebensäußerungen, wie z. B. die Entwicklung von Frosch- und Seeigeleiern, die Kohlensäureassimilation in den grünen Pflanzenzellen, die Zahl der Vakuolenpulsationen in den Infusorienzellen, die Frequenz der Herzsystolen beim Frosch- und Säugetierherzen, die Geschwindigkeit der Erregungsleitung im Nerven usw. haben gezeigt, daß ihre Zunahme innerhalb gewisser Grenzen in der Tat der VAN'T HOFFschen Regel folgt, indem sie für je 10° Temperatursteigerung immer das Zwei- bis Dreifache beträgt. Dagegen bedarf die Genese der Lähmung, die bei verschiedenen Organismen auf verschieden hohen Temperaturgraden sich entwickelt, einer eingehenderen Analyse.

Diese Wärmelähmung tritt bereits ein bei Temperaturen, die unter der Koagulationstemperatur der Eiweißkörper liegen. Sie ist daher unter den Bedingungen, die wir gleich kennen lernen werden, auch wieder rückgängig zu machen, während bei höheren Temperaturen, bei denen das Eiweiß gerinnt, aktives Leben dauernd erlischt. Die Wärmelähmung ist also an sich kein nekrobiotischer Vorgang, der als solcher zum Tode führen müßte. Vielmehr stellt sie, wie die Ermüdung einen Vorgang der Erstickung vor. Ihre Beziehung zum Sauerstoffwechsel ist hauptsächlich durch die Untersuchungen WINTERSTEINS[1]) am Zentralnervensystem der Frösche und an Medusen aufgedeckt worden. Wenn man einen Frosch in einen Wärmekasten bringt, dessen Temperatur etwas 32—40° C beträgt, so nimmt zunächst mit steigender Innentemperatur des Tieres die Lebhaftigkeit der Bewegungen und die Reflexerregbarkeit immer mehr zu. Sie steigert sich schon nach kurzer Zeit so stark, daß der Frosch auf den leisesten Berührungsreiz in tetanische Krämpfe verfällt, die völlig den charakteristischen Strychninkrämpfen gleichen. Sehr schnell aber folgt dieser aufs höchste gesteigerten Erregung ein Zustand der Lähmung, in dem das Tier vollständig reaktionslos wird. Das Tier liegt in jeder Stellung, die man ihm gibt, bewegungslos, wie ein Frosch, dessen Zentra durch starke Tätigkeit völlig erschöpft sind. Auf Grund unserer Erfahrungen über die Rolle des Sauerstoffmangels beim Zustandekommen der Erschöpfung lag daher die Frage nahe, ob es sich nicht etwa bei dieser Wärmelähmung ebenfalls um eine Erschöpfung durch Sauerstoffmangel handele. Die Versuche WINTERSTEINS haben diese Vermutung in der schlagendsten Weise bestätigt. Es hat sich ergeben, daß eine Erholung des wärmegelähmten Tieres nicht einfach

1) H. WINTERSTEIN, Über die Wirkung der Wärme auf den Biotonus der Nervenzentren. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1902. Bd. I. — Wärmelähmung und Narkose. Ebenda 1905. Bd. V.

durch bloße Abkühlung zu erzielen ist, sondern durch Abkühlung nur dann, wenn man gleichzeitig für erneute Sauerstoffzufuhr sorgt. Durchspült man z. B. einen Frosch, der im Wärmekasten gelähmt worden ist, und selbst nach Injektion von Strychnin nicht die geringste Reaktion auf Reize mehr zeigt, in einem warmen Wasserbade auf die früher beschriebene Weise mit einer sauerstoffreien Salzlösung von 30° C, um das Blut zu verdrängen und damit eine erneute Sauerstoffzufuhr zu den Zentren zu verhindern, so kann man jetzt den Frosch abkühlen und die warme Kochsalzdurchspülung durch eine kalte ersetzen, ohne daß sich das Tier im geringsten erholt. Ersetzt man aber nunmehr die sauerstofffreie Kochsalzlösung durch sauerstoffhaltiges Rinderblut, so beginnt der Frosch in wenigen Minuten bereits sich zu erholen und nach 10 bis 15 Minuten zeigt er auf die leiseste Berührung bereits die infolge der Strychnininjektion auftretenden tetanischen Krämpfe im ganzen Körper.

Durch eine etwas modifizierte Versuchsanordnung hat Bondy[1]) diese Ergebnisse in vollem Umfange bestätigt.

An Medusen hat dann später Winterstein durch direkte gasanalytische Untersuchungen den Nachweis führen können, daß bei 30—35° C, wo die Wärmelähmung eintritt, der Sauerstoffverbrauch gegenüber einer Temperatur von 11—12° C etwa auf das 3½fache gesteigert ist.

Nach alledem haben wir in der Wärmelähmung einen Vorgang, der hinsichtlich seiner Genese ein vollkommenes Analogon zur Ermüdung bildet. Bei der Ermüdung entsteht relativer Sauerstoffmangel dadurch, daß der Sauerstoffbedarf durch die dauernde funktionelle Beanspruchung gesteigert wird, bei der Wärmelähmung dadurch, daß durch Steigerung der Temperatur der gesamte Stoffwechsel und damit der Sauerstoffbedarf entsprechend erhöht wird. In beiden Fällen handelt es sich um eine Erregung durch äußere Reize, die eine Erhöhung des Sauerstoffbedarfes mit sich bringt, und in beiden Fällen reicht die zur Verfügung stehende Sauerstoffmenge auf die Dauer nicht aus, um diesen erhöhten Bedarf an Sauerstoff zu decken. In beiden Fällen gestaltet sich daher der Zerfall immer mehr anoxydativ und es entwickelt sich die bekannte Folge von Vorgängen, die bei jeder Sauerstoffinsuffizienz in der Lähmung ihren Ausdruck finden.

Aber noch nach einer anderen Richtung hin hat die Wärmelähmung ein besonderes Interesse für die Theorie der Vorgänge in der lebendigen Substanz. Nach der van't Hoffschen Temperaturregel dürfen wir annehmen, daß jeder einzelne Partialprozeß des Stoffwechsels, wenn wir ihn uns als isoliert im Reagenzglase ablaufend denken, an sich annähernd im gleichen Maße wie jeder andere durch Temperaturerhöhung in seiner Reaktionsgeschwindigkeit beschleunigt wird. In der lebendigen Substanz dagegen sehen wir, daß für die Gesamtsumme aller Stoffwechselprozesse die van't Hoffsche Regel nur innerhalb enger Grenzen annähernd gültig ist. Über gewisse Temperaturgrade hinaus tritt keine weitere Beschleunigung des Lebensvorganges ein, sondern vielmehr eine Verlangsamung. Die Analyse der Wärmelähmung zeigt uns nun den

1) Oskar Bondy, Untersuchungen über die Sauerstoffaufspeicherung in den Nervenzentren. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1904, Bd. II.

Grund für diese scheinbare Abweichung von der allgemeinen Temperaturregel in klarster und einfachster Form. Er liegt in der Tatsache, daß die Reaktionsgeschwindigkeit eines chemischen Prozesses nicht bloß von der Temperatur abhängt, sondern auch von den Massenverhältnissen der reagierenden Substanzen. Ein Prozeß erfährt trotz der reaktionsbeschleunigenden Wirkung der Temperatur doch eine Verlangsamung bis zum vollständigen Aufhören, wenn die Beschaffung des zu seiner Unterhaltung nötigen Materials nicht mit seiner Beschleunigung durch die Temperatur gleichen Schritt halten kann. Im vorliegenden Falle ist zwar die Menge der organischen Ersatzmaterialien zum Aufbau der zerfallenen Moleküle in reichlichsten Massen vorhanden, dagegen steht der zum oxydativen Zerfall erforderliche Sauerstoff in verhältnismäßig nur geringer Menge zur Verfügung. Sobald daher der Stoffwechsel auf irgendeine Weise in seiner Gesamtheit oder auch nur in denjenigen Partialprozessen, an denen der Sauerstoff einen unmittelbaren Anteil hat, gesteigert wird, müssen immer zuerst die Oxydationsprozesse versagen und es muß von diesem Punkte aus die Harmonie in dem Zusammenwirken der einzelnen Partialprozesse des Stoffwechsels gestört werden.

Dieses selbe Prinzip aber, das wir hier im Gebiete der Temperaturwirkung und des Sauerstoffwechsels in einfachster Form sich äußern sehen und in diesem Falle besonders klar zu demonstrieren in der glücklichen Lage sind, dieses selbe Prinzip einer Verschiebung in den Korrelationen der einzelnen Partialprozesse auf Grund einer Veränderung der relativen Massenverhältnisse und der Reaktionsgeschwindigkeit einzelner Glieder ist durchaus nicht bloß auf Temperaturwirkungen und die schnell sich abspielenden Folgen relativen Sauerstoffmangels beschränkt. Dieses selbe Prinzip hat vielmehr eine allgemeine Bedeutung für die verschiedensten Partialprozesse des Stoffwechsels, denn es findet auch Anwendung bei aller Ernährung und allem Wachstum und bildet einen der wichtigsten Faktoren, die den Vorgang der Entwicklung, d. h. der allmählichen, sich metachron abspielenden Veränderungen im Stoffwechsel bedingen, denen alle lebendigen Systeme unterliegen, so lange sie leben[1]).

C. Die Analyse der Narkoselähmung.

Eine sehr umfangreiche Gruppe von Lähmungsvorgängen entsteht durch Einwirkung chemischer Reize. Unter dieser Gruppe verdienen aus theoretischen wie praktischen Gründen besonders diejenigen Lähmungsvorgänge ein eingehendes Interesse, die wir mit dem Sammelbegriff der Narkose bezeichnen. Es gibt bekanntlich eine ungeheuer große Reihe von chemischen Stoffen sehr verschiedenartiger chemischer Konstitution, wie die allbekannten Agentien, Kohlensäure, Alkohol, Äther, Chloroform, Chloralhydrat usw., welche die Eigenschaft haben, daß sie bei allen lebendigen Systemen die spezifischen Lebensäußerungen verlangsamen oder zum Stillstand bringen und, falls ihre Einwirkung nicht zu lange gedauert hat oder zu intensiv gewesen ist, nach

1) Vgl. Kap. IV, p. 70 u. ff.

ihrer Entfernung eine vollständige Erholung zum normalen Leben gestatten. Das sind die allgemeinen Narkotika. Daneben existiert eine Reihe von Stoffen, die nur auf spezielle Formen der lebendigen Substanz lähmend wirken und die wir daher als spezielle Narkotika bezeichnen können. Im übrigen läßt sich der Begriff der Narkose, der ursprünglich wohl überhaupt nichts weiter als Betäubung, speziell Lähmung der Bewußtseinsvorgänge durch chemische Mittel bedeutet hat, vorläufig seinem Umfange nach durchaus nicht scharf abgrenzen, da wir den Lähmungsmechanismus bei Einwirkung chemischer Stoffe bisher nur für sehr wenige Fälle etwas genauer untersucht haben. Es soll daher im folgenden nur von der Narkose durch die wohlbekannten allgemeinen Narkotika, wie Alkohol, Äther, Chloroform usw. die Rede sein, und es sollen unter Narkose hier nur die Lähmungsvorgänge, welche diese Stoffe hervorbringen, verstanden werden, soweit dieselben reversibel sind, d. h. nach Entfernung des Narkotikums wieder verschwinden.

Die Theorie der Vorgänge bei der Narkose hat seit der Einführung der Äthernarkose in die medizinische Praxis durch Jackson und Morton bis jetzt das lebhafteste Interesse erweckt[1]). Eine ganze Anzahl von Versuchen, den Mechanismus dieser interessanten lähmenden Wirkungen aufzuklären, ist seitdem unternommen worden, ohne daß jedoch eine allgemein anerkannte Theorie der Narkose gegeben worden wäre. Ich kann es mir ersparen, auf die früheren Theorien der Narkose hier näher einzugehen, da Overton[2]) in seinen Studien über die Narkose dieselben bereits ausführlich behandelt hat. Dagegen muß ich dem Vorgange selbst gerade in dem augenblicklichen Zusammenhange unserer Betrachtungen über die Lähmungen durch Störung des Sauerstoffwechsels eine tiefergehende Analyse widmen, weil sich bei den Studien, die ich seit mehr als einem Jahrzehnt mit meinen Mitarbeitern über diesen Gegenstand angestellt habe, ergeben hat, daß die Narkose ebenfalls in diese Gruppe von Lähmungsvorgängen gehört. Eine vollständig abschließende Theorie der Narkose — das möchte ich gleich von vornherein betonen — ist freilich auch heute noch nicht möglich. Eine solche würde darin bestehen, daß sie sämtliche primären und sekundären Veränderungen aufweist, die das Narkotikum im Ablauf des normalen Lebensgetriebes hervorbringt. Dazu fehlen uns aber noch verschiedene feinere Einzelheiten. Dennoch haben uns besonders die intensiven Studien des letzten Jahrzehnts eine ganze Anzahl von Veränderungen kennen gelehrt, die als bestimmende Momente für den Vorgang der Narkose von jeder Theorie berücksichtigt werden müssen und die uns bis zu einem gewissen Grade ein Bild vom Mechanismus dieses theoretisch wie praktisch so interessanten Vorganges zu geben imstande sind. Dieses Bild wird um so vollständiger werden in seinen Einzelheiten, je mehr solcher bestimmenden Momente uns die tiefergehende Analyse in Zukunft liefern wird. Ich möchte die bisher bekannt gewordenen Punkte zunächst zusammen-

1) Über die Geschichte der Entdeckung vgl. C. Binz, Der Äther gegen den Schmerz. Ein 50jähriges Jubiläum. Deutsche Verlagsanstalt 1896.

2) E. Overton, Studien über die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie. Jena 1901.

stellen, um dann das Fazit daraus zu ziehen, das sich für die Theorie der Narkose aus ihnen ergibt[1]).

1. Die allgemeinen Symptome der Narkose.

Zunächst dokumentiert sich die Narkose als ein typischer Lähmungsvorgang, indem sie äußerlich charakterisiert ist durch eine Herabsetzung der Erregbarkeit mit entsprechendem Dekrement der Erregungsausbreitung. Das Hauptmerkmal aller narkotisierten Systeme ist ja bekanntlich die Tatsache, daß erregende Reize bei schwacher Narkose eine stark abgeschwächte Erregung hervorrufen und bei tiefer Narkose überhaupt keinen äußerlich sichtbaren Reizerfolg mehr haben. Davon kann man sich leicht bei den verschiedensten Formen der lebendigen Substanz überzeugen. Nach dem, was wir bereits früher über die untrennbaren Beziehungen zwischen Erregungsleitung und Erregbarkeit gefunden haben (vgl. p. 119 u. ff), ist es daher selbstverständlich, daß mit dieser Herabsetzung der Erregbarkeit auch eine Verminderung in der Fähigkeit, die Erregung vom Punkte des Reizes fortzuleiten, korrespondiert. Diese Abnahme der Leitfähigkeit muß daher um so größer sein, je stärker die Erregbarkeit herabgesetzt ist, d. h. das Dekrement, das die Erregungswelle bei ihrer Ausbreitung vom Punkte des Reizes aus erleidet, muß um so stärker sein, je tiefer die Narkose ist. Diese Tatsachen lassen sich in geradezu idealer Weise am Nerven beobachten und haben sich, wie wir sahen, schon aus den Untersuchungen von Werigo, Dendrinos, Noll, Boruttau und Fröhlich ergeben[2]). Für die tiefere Analyse dieses Lähmungsvorganges liegt nun die nächste Aufgabe darin, die speziellen Glieder des Stoffwechselgetriebes zu ermitteln, die durch das Narkotikum gelähmt werden.

2. Die Lähmung der Oxydationsvorgänge bei der Narkose.

Im Anschluß an das Ergebnis meiner Versuche über die Ermüdung lag für mich der Gedanke nahe, zu prüfen, ob auch bei der Narkose etwa der Sauerstoffwechsel eine Lähmung erfährt. Die Rückenmarkszentra des Frosches, die mir für die Ermittelung der Rolle des Sauerstoffes beim Zustandekommen der Arbeitslähmung gedient hatten, schienen auch für diese Untersuchung ein günstiges Objekt zu bieten, denn sie gestatteten hier die Anwendung derselben Durchspülungsmethode wie dort. Die Frage, ob in der Narkose ein Verbrauch von Sauerstoff stattfindet, ließ sich sogar direkt im Anschluß an die Ermüdungsversuche experimentell entscheiden und zwar auf Grund folgender Überlegung.

Durchspült man einen Frosch von der Aorta aus mit einer sauerstoffreien Salzlösung und vergiftet man ihn, um die Arbeit seiner Rückenmarkszentra ad maximum zu steigern, mit einer schwachen Strychnin-

1) Das Fazit der Arbeiten, die ich mit meinen Mitarbeitern im Göttinger und Bonner Laboratorium über Narkose ausgeführt habe, wurde bereits an anderer Stelle mitgeteilt. Vgl. Max Verworn, Über Narkose. Deutsche med. Wochenschr. 1909. — Ferner, Narkose. Jena, Gustav Fischer, 1912.

2) Vgl. Kap. VI, p. 119 u. ff.

lösung, so tritt, wie wir schon sahen[1]), nach ganz kurzer Zeit eine vollständige Erschöpfung durch Sauerstoffmangel ein, die nur durch Zufuhr von Sauerstoff wieder beseitigt werden kann. In diesem Zustande ist der Sauerstoffbedarf der Zentra in ungeheurer Weise gesteigert. Narkotisiert man nun die Zentra, indem man der sauerstoffreien Spülflüssigkeit ein Narkotikum zusetzt in derjenigen Konzentration, die bei einem normalen Tier erfahrungsgemäß vollständige Reaktionslosigkeit herbeiführt, also z. B. ca. 5%igen Alkohol, so kann man jetzt prüfen, ob in diesem Zustand der Narkose die Zentra den Sauerstoff zu verwerten vermögen. Man braucht nur die sauerstoffreie alkoholische Salzlösung zu ersetzen durch sauerstoffreiches alkoholhaltiges Blut, so daß zwar die Narkose fortdauert, aber doch Sauerstoff in reichem Maße eine Zeitlang zur Verfügung gestellt wird. Verdrängt man dann nachdem diese Durchspülung eine genügend lange Zeit gedauert hat, zunächst das Blut wieder durch sauerstoffreie alkoholhaltige Salzlösung und dann die letztere durch sauerstoff- und alkoholfreie Salzlösung, so daß die Narkose nunmehr bei Sauerstoffabschluß aufgehoben wird, so läßt sich aus dem Verhalten des Tieres erkennen, ob die Zentra während der Narkose, als ihnen Sauerstoff zur Verfügung stand, solchen aufgenommen haben oder nicht. Haben die Zentra Sauerstoff aufgenommen, so müssen nach Aufhebung der Narkose wieder Reflexkrämpfe ausbrechen wie bei jedem Strychninfrosch, der durch Sauerstoffmangel total erschöpft war und der von neuem mit einer sauerstoffhaltigen Salzlösung durchspült wird. Haben die Zentra den während der Narkose zur Verfügung gestellten Sauerstoff nicht verwertet, so muß auch nach Aufhebung der Narkose die Lähmung noch fortbestehen. Als Kontrolle für die Lebensfähigkeit und Erholbarkeit der Zentra dient dann in letzterem Falle die Prüfung, ob sich der Frosch nunmehr bei Durchspülung mit sauerstoffreichem Blut wieder erholt.

Winterstein[2]) hat nach diesem Versuchsplan auf meinen Wunsch eine größere Anzahl von Versuchsreihen und zwar unter Verwendung von Alkohol, Äther, Chloroform und auch Kohlensäure durchgeführt. Seine Experimente haben in vollkommen eindeutiger Weise ergeben, daß trotz des durch die voraufgegangene Erschöpfung aufs höchste gesteigerten Sauerstoffbedarfs der Zentra und trotz der reichlichsten Sauerstoffzufuhr während der Narkose dennoch nach Aufhebung der Narkose bei Durchspülung mit sauerstoffreier Salzlösung keine Spur von Erholung eintrat, während nach Zufuhr von Sauerstoff sofort wieder tetanische Krämpfe sich einstellten. Die Zentra verlieren also in der Narkose trotz ihres großen Sauerstoffbedürfnisses die Fähigkeit, oxydative Spaltungen auszuführen und überhaupt Sauerstoff aufzunehmen.

Nachdem wir dann die Methoden zur Erstickung des Nerven ausgearbeitet hatten, entstand der Wunsch, die analoge Versuchsreihe, auf gleichem Gedankengang basierend, auch für den Nerven durchzuführen, der den großen Vorteil wesentlich einfacherer Verhältnisse bietet. Nachdem ich mich durch eine Reihe von Versuchen überzeugt hatte, daß

1) Vgl. Kap. VII, p. 163 u. ff.

2) Hans Winterstein, Zur Kenntnis der Narkose. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1902, Bd. I.

das Ergebnis vollkommen mit dem der Versuche am Rückenmark übereinstimmte, hat Fröhlich[1]) die Versuche in größerem Umfange fortgesetzt. Ein Nerv wurde in der oben angegebenen Weise[2]) erstickt. Die von mir verwendete Vorrichtung (Fig. 108) gestattet es, in einfacher Weise durch Umlegen von Hähnen nach Belieben reinen Stickstoff oder Stickstoff mit Äther und schließlich auch Sauerstoff mit Äther oder

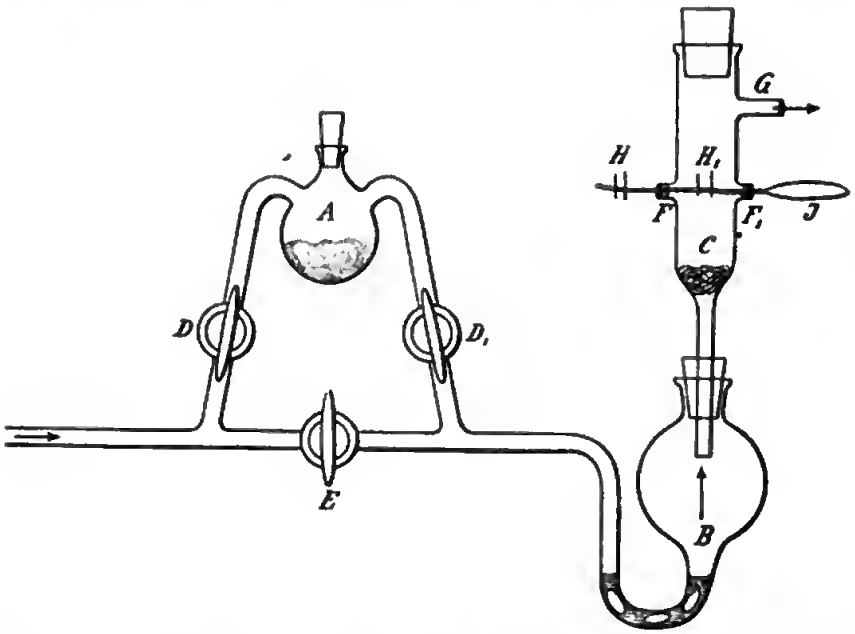


Fig. 108. Vorrichtung zur Narkose des Nerven. *A* Glaskammer mit ätthergetränkter Watte. *B* Kugelförmige Vorlage mit etwas Wasser im Zuführungsrohr zum Feuchthalten des Gases. *C* Gaskammer für den Nerven, aus deren Tubus *G* das zugeleitete Gas wieder ausströmt und zwar durch einen Schlauch in eine vorgelegte kleine Waschflasche, die hier nicht gezeichnet ist. Durch die Tuben *F* und F_1 ist der Nerv eines Nervmuskelpräparates *J* gezogen. Die Öffnungen der Tuben sind durch eine lose, mit physiologischer Salzlösung getränkte Watteflocke abgedichtet. *H* und H_1 Elektrodenpaare. *D*, D_1 und *E* Glashähne.

reinen Sauerstoff durch die Gaskammer hindurchströmen zu lassen. War der Nerv in reinem Stickstoff soweit gelähmt, daß seine Leitfähigkeit für die etwa 2 cm lange erstickte Strecke erloschen war, so wurde er in Stickstoff narkotisiert. Darauf wurde ihm für einige Zeit Sauerstoff mit Äther zur Verfügung gestellt. Dann wurde das Sauerstoff-Ätthergemisch wieder durch ein Stickstoff-Ätthergemisch und schließlich durch reinen Stickstoff verdrängt. Es trat in reinem Stickstoff auch nach längerer Zeit niemals eine Erholung ein. Dagegen erholte sich der Nerv sofort, sobald ihm nunmehr wieder Sauerstoff ohne Äther zu Gebote gestellt wurde. Diese Versuche am Nerven bieten also ein vollkommenes Analogon zu den Versuchen Wintersteins an den nervösen Zentren.

1) Fr. W. Fröhlich, Zur Kenntnis der Narkose des Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1904, Bd. III.
2) Vgl. Kap. V, p. 91.

Auch sie wurden später nochmals bestätigt durch ähnliche Versuche von HEATON[1]).

Mit allen diesen Versuchen war der Beweis geliefert, daß in der Narkose die lebendige Substanz keine Oxydationen zu vollziehen und auch keinen Sauerstoff aufzunehmen vermag, mit dem sie nach Ablauf der Narkose oxydative Spaltungen ausführen könnte.

Neuerdings hat WARBURG[2]) bei Seeigeleiern und bei roten Blutzellen der Gänse ebenfalls eine Lähmung der Oxydationen während der Narkose nachweisen können. Für die oxydative Tätigkeit der Leberzellen beim Hunde haben BAER und MEYERSTEIN[3]) und kürzlich auch JOANNOVICS und PICK[4]) dieselbe Tatsache konstatiert. Schließlich hat VERNON[5]) in einer Reihe von ausgezeichneten Experimenten das Gleiche auch für die Niere gezeigt.

3. Der anoxydative Zerfall während der Narkose.

An diese grundlegende Feststellung, daß die Narkose die Oxydation in der lebendigen Substanz verhindert, schließt sich nun sofort die weitere Frage an, in welcher Weise überhaupt die Zerfallsprozesse in der Zelle während der Narkose eine Veränderung erfahren. Daß sie verändert sein müssen, und zwar im Sinne einer verminderten Energieproduktion, geht schon ohne weiteres aus der Tatsache der Herabsetzung der Erregbarkeit und des Dekrements der Erregungsleitung hervor, die beide um so stärker sind, je tiefer die Narkose ist. Diese Tatsache wird nunmehr nach der eben mitgeteilten Feststellung verständlich. Sie ergibt sich als eine einfache und notwendige Folge des Ausfalls der Oxydationsprozesse. Werden die Oxydationsprozesse verhindert, so geht der Zerfall, wenn nicht andere Momente ihn außerdem beeinflussen, in anoxydativer Weise weiter. Es entwickelt sich die bekannte Folge von Vorgängen, die immer bei Sauerstoffmangel sich abspielt, und die uns in reinster Form die Folgen der Erstickung durch Entziehung der Sauerstoffzufuhr gezeigt haben. Wenn daher die Zerfallsprozesse in der Narkose nicht noch in anderer Weise beeinflußt sind, dann müssen sie in derselben Weise verlaufen, wie bei Entziehung der Sauerstoffzufuhr. Ob das tatsächlich der Fall ist, läßt sich experimentell entscheiden, indem man die Entwicklung des Verlaufes der Erstickung in der Narkose einerseits und bei Entziehung der Sauerstoffzufuhr andererseits miteinander vergleicht. Wir haben diesen Vergleich durchgeführt, sowohl für die Rückenmarkszentra, wie für den markhaltigen Nerven.

1) TREVOR B. HEATON, Zur Kenntnis der Narkose. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1910, Bd. X.

2) OTTO WARBURG, Über die Oxydationen in lebenden Zellen. Zeitschr. f. physiol. Chemie 1910, Bd. LXVI. — Über Beeinflussung der Oxydationen in lebenden Zellen nach Versuchen an roten Blutkörperchen. Zeitschr. f. physiol. Chemie 1910, Bd. LXIX.

3) BAER u. MEYERSTEIN, Über den Einfluß pharmakologischer Agentien auf Oxydationsvorgänge im Organismus. Arch. f. experimentelle Pathol. u. Pharmakol. 1910, Bd. LXIII.

4) JOANNOVICS u. PICK, Intravitale Oxydationshemmung in der Leber durch Narkotika. Pflügers Archiv 1911, Bd. 140.

5) H. M. VERNON, Die Abhängigkeit der Oxydasewirkung an Lipoiden. Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. XLVII.

Bondy[1]) hat längere Versuchsreihen angestellt, in denen immer gleichzeitig nebeneinander zwei gleiche Frösche bei gleicher Temperatur und in gleichem Rhythmus mit dem dazu von Baglioni[2]) konstruierten Apparat durchspült wurden derart, daß durch den einen bloß sauerstofffreie, durch den anderen die gleiche, aber mit 5% Alkohol versetzte Salzlösung hindurchströmten. Um auch die geringsten Spuren von Erregbarkeit zu bemerken, waren beide Frösche mit Strychnin empfindlich gemacht. Es zeigte sich nach Aufhebung der Narkose, daß der narkotisierte Frosch durchschnittlich ungefähr zu derselben Zeit seine Erregbarkeit verloren hatte, wie der einfach erstickte. Zur Kontrolle wurden am Schluß des Versuchs immer beide mit sauerstoffhaltiger Salzlösung durchspült und auf ihre Erholungsfähigkeit geprüft.

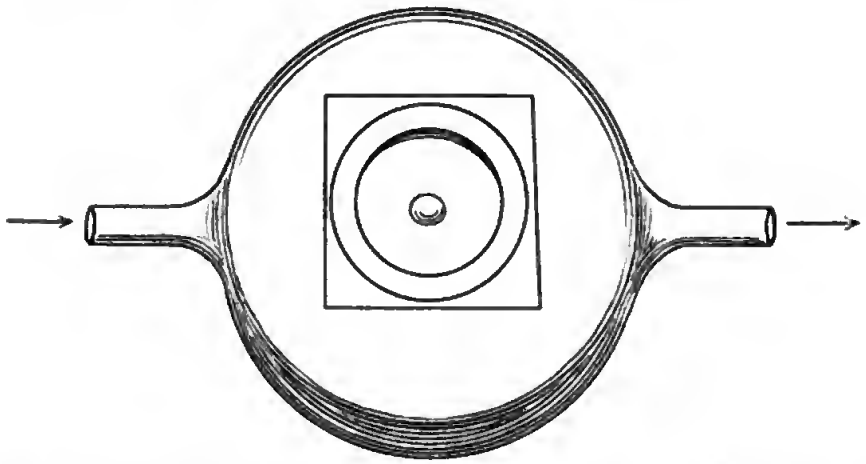


Fig. 109. Gläserne Gaskammer für mikroskopische Versuche. Das Gas strömt in der Richtung der Pfeile. Die runde Öffnung der Kammer, deren Rand abgeschliffen ist, wird von einem Deckglas bedeckt, das mit Vaseline-Wachsmischung luftdicht aufgedrückt ist und in seiner Mitte den hängenden Tropfen mit den Versuchsobjekten trägt.

Für den Nerven hat Fröhlich[3]) dieselbe Tatsache festgestellt. Die Erstickungszeit des Nerven ist in einem Stickstoff-Äthergemisch annähernd die gleiche, wie in reinem Stickstoff.

An Amöben hat Ishikawa[4]) analoge Versuche ausgeführt. Die Protisten wurden in einem hängenden Tropfen in eine gläserne Gaskammer für mikroskopische Versuche (Fig. 109) gebracht. Darauf wurde die Luft zunächst durch einen starken Stickstoffstrom verdrängt, der dann durch einen mit Alkohol- oder Ätherdampf beladenen Stickstoffstrom ersetzt wurde. Nach einiger Zeit wurde die Narkose durch einen

1) Bondy, Untersuchungen über die Sauerstoffspeicherung in den Nervenzentren. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1904, Bd. III.

2) Baglioni, Beziehungen zwischen physiologischer Wirkung und chemischer Konstitution. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1904, Bd. III.

3) Fr. W. Fröhlich, Zur Kenntnis der Narkose des Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1904, Bd. III.

4) Hidetsurumaru Ishikawa. Über die Wirkung der Narkose von Amöben. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1912, Bd. XIII.

reinen Stickstoffstrom wieder aufgehoben (Fig. 110). Auch hierbei hat sich gezeigt, daß die lebendige Substanz in der Narkose erstickt, und sich schließlich nur bei Sauerstoffzufuhr wieder erholt. In über 100 Versuchen hat aber ferner Ishikawa das gemeinsame Ergebnis gewonnen, daß die Amöben in der Narkose etwas früher ersticken, als in reinem Stickstoff.

Am schlagendsten sind schließlich die Versuche, die Heaton[1]) am Nerven ausgeführt hat. Die beiden Nervi ischiadici desselben Frosches wurden durch je eine Gaskammer der früher beschriebenen Art gezogen, und mit ihrem aus der Kammer herausragenden zentralen Ende über ein Paar Platinelektroden gelegt, während die innerhalb der Kammer befindliche Strecke ebenfalls über Platinelektroden lag. Als Indikator für die Prüfung der Leitfähigkeit und Erregbarkeit diente der Unterschenkel jedes Präparates. Die Änderungen in der Leitfähigkeit und Erregbarkeit wurden geprüft durch Feststellung der Reizschwelle. Der

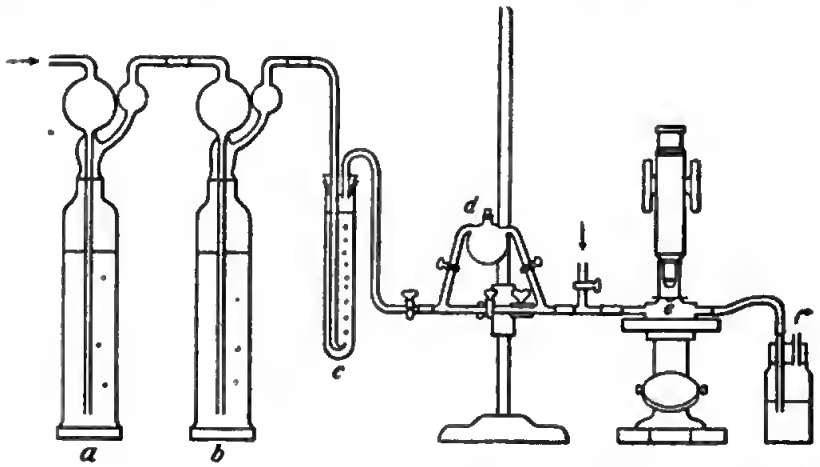


Fig. 110. Anordnung für Erstickungs- und Narkoseversuche an einzelligen Organismen im hängenden Tropfen. → Gasstrom vom Stickstoffgasometer. ↓ Gasstrom vom Lufthehälter. *a*, *b* Waschflaschen, welche zur Herausnahme der letzten Reste des Sauerstoffes dienen. *c* Reagenzglas mit abgekochtem Wasser. *d* Narkosevorrichtung. *e* Narkosekammer wie Fig. 109. Die Blasen wurden in *c* gezählt. Nach Ishikawa.

eine Nerv wurde nun in seiner Kammer einem reinen Stickstoffstrom, der andere einem Strom von atmosphärischer Luft mit Ätherdampf ausgesetzt. Von Zeit zu Zeit wurde zur Prüfung des Erstickungsgrades in der letzteren Kammer für kurze Zeit der Luft-Ätherstrom ersetzt durch einen Äther-Stickstoffstrom und dann durch einen Stickstoffstrom, so daß die Narkose unterbrochen wurde, ohne daß während der Unterbrechung Sauerstoff zum Nerven hinzutreten konnte. Während dieser Unterbrechung der Narkose erholte sich der Nerv jedesmal in reinem Stickstoff, indem seine Erregbarkeit wieder anstieg und seine Leitfähigkeit wiederkehrte, aber die Erholung war bei jeder Prüfung eine unvollkommenere. Schließlich war die Erregbarkeit soweit abgesunken, daß

1) Trevor B. Heaton, Zur Kenntnis der Narkose. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1910, Bd. X.

die Leitfähigkeit dauernd erloschen blieb. Zur Kontrolle wurde am Schluß des Versuchs wieder der Stickstoff in beiden Kammern durch Luft verdrängt und festgestellt, daß sich beide Nerven erholten. Aber nur Sauerstoffzufuhr war imstande, in beiden Erholung zu erzielen. Aus der Gesamtheit aller dieser Versuche ergab sich, daß der Nerv während der Narkose selbst in Luft, wo ihm Sauerstoff genügend zur Verfügung steht, doch allmählich erstickt und seine Leitfähigkeit verliert, analog einem Nerven, der sich in reinem Stickstoff befindet und keinen Sauerstoff zur Verfügung hat.

Aus allen diesen Versuchen ergeben sich zwei wichtige Tatsachen für die Theorie der Narkose: erstens, daß die lebendige Substanz in der Narkose trotz der Anwesenheit reichlichen Sauerstoffes erstickt und zweitens, daß die Erstickung ungefähr in der gleichen Zeit oder etwas schneller eintritt als ohne Narkose in reinem Stickstoff unter sonst gleichen Bedingungen. Mit anderen Worten: diese Versuche zeigen, daß in der Narkose die Zerfallsphase des Stoffwechsels fortbesteht und zwar als anoxydativer Zerfall. Während der Narkose vollzieht sich also eine Erstickung ebenso wie in einem sauerstoffreien Medium.

Die hier festgestellte Tatsache erklärt in einfachster Weise den so häufig beschriebenen Befund, daß nach stärkeren und länger dauernden Narkosen beim Menschen und beim Säugetier typische Produkte unvollkommener Verbrennung wie Fettsäuren, Milchsäure und vor allem Azeton in nicht unbedeutender Menge durch den Harn bezugsweise die Atemluft ausgeschieden werden[1]).

Wenn, wie aus den vorhergehenden Versuchen sich ergeben hat, während der Narkose die Zerfallsprozesse in der lebendigen Substanz in anoxydativer Weise fortbestehen, so entsteht schließlich noch die Frage, ob dieser anoxydative Zerfall durch erregende Reize noch gesteigert werden kann. Heaton[2]) hat diese Frage am Nerven ebenfalls experimentell beantwortet.

Die beiden Nervi ischiadici desselben Frosches wurden durch eine doppelte Gaskammer von der früher beschriebenen Form (Fig. 60, p. 178) gezogen, so daß jeder Nerv in der Kammer über Platinelektroden lag und mit seinem aus der Kammer herausragenden zentralen Ende ebenfalls über Elektroden hing. Als Indikator diente, wie in den vorigen Versuchen, die Muskelzuckung des Unterschenkels. Beide Nerven wurden nun dem gleichen Stickstoff-Ätherstrom ausgesetzt. Wenn ihre Erregbarkeit, geprüft an den Schwellenwerten, infolge der Narkose bis zur Stromschleifengrenze abgesunken war, wurde das zentrale Ende des einen Nerven andauernd längere Zeit faradisch gereizt, während der andere Nerv in Ruhe blieb. Schließlich wurde die Narkose aufgehoben durch Verdrängung des Stickstoff-Ätherstromes mit einem reinen Stickstoffstrom. Dabei stellte sich heraus, daß die Erregbarkeit des dauernd gereizten Nerven viel stärker abgesunken war, als die des nicht gereizten. Der Kontrollversuch durch Zuleitung von Luft ergab, daß sich beide mit Sauerstoff wieder erholten. Es ist also kein Zweifel, daß der

1) Die sehr umfangreiche Literatur darüber s. bei Reicher, Chemisch-experimentelle Studien zur Kenntnis der Narkose. Zeitschr. f. klin. Med. 1908, Bd. LXV.
2) Heaton, l. c.

anoxydative Zerfall während der Narkose durch Reize auch noch gesteigert werden kann.

4. Die Narkose als akute Erstickung.

Nach allen diesen Erfahrungen über die Beeinflussung des Sauerstoffwechsels durch die Narkotika ist es eine fest fundierte Tatsache, daß sich während der Narkose ein Lähmungsvorgang entwickelt, der sich vollkommen der großen Gruppe von Lähmungen durch Sauerstoffmangel einordnet. Es erhebt sich daher nunmehr die wichtige Frage, ob es möglich ist, die ganze Reihe von Veränderungen im physiologischen Geschehen, welche die Narkotika hervorbringen, lediglich aus diesem einen Punkte abzuleiten, d. h. ob die Narkose nichts anderes ist, als die Folge einer Verhinderung der Oxydationsprozesse.

Prüft man die einzelnen Symptome, welche die Narkose charakterisieren, von diesem Gesichtspunkte aus, so muß man in der Tat gestehen, daß sie sämtlich als Folgen einer Verhinderung der Oxydationsprozesse verständlich werden. Ja, das Aufhören der äußerlich wahrnehmbaren Lebensäußerungen, die Herabsetzung der Erregbarkeit, die Einschränkung der Erregungsleitung, das Fortbestehen eines anoxydativen Zerfalls, die Erholung bei Sauerstoffabwesenheit nach Aufhebung der Narkose usw., kurz sämtliche bis jetzt bekannt gewordenen Merkmale der Narkose müssen sogar erwartet und unbedingt gefordert werden, wenn bei der Narkose eine Behinderung der Oxydationsprozesse besteht.

Nur eine Tatsache erscheint auf den ersten Blick von dieser Auffassung aus nicht ohne weiteres verständlich. Das ist die Tatsache, daß die Lähmung bei der Narkose so unverhältnismäßig viel schneller eintritt, als bei der vollständigen Entziehung der Sauerstoffzufuhr. Die Lähmung der Rückenmarksreflexe, die bei Durchspülung mit einer sauerstofffreien Salzlösung von 5% Alkohol schon in etwa 5—10 Minuten vollkommen wird, ist bei Durchspülung mit der gleichen, aber alkoholfreien Salzlösung erst nach mehr als 1 Stunde zu erreichen. Noch auffälliger ist die Differenz beim Nerven. Derselbe Lähmungsgrad, der beim Nerven in einem Stickstoff-Äthergemisch schon nach etwa 5 Minuten vorhanden ist, wird in reinem Stickstoff ohne Äther erst nach etwa 2—4 Stunden erreicht. Ich habe mir daher, um dieses Verhältnis etwas näher zu untersuchen, die Frage vorgelegt, ob etwa ein lebendiges System, das bis zu einem starken Lähmungsgrade narkotisiert ist, in einem vollständig sauerstofffreien Medium nach Aufhebung der Narkose seine Erregbarkeit wieder gewinnen kann, wenn die Aufhebung der Narkose nach einem Zeitraum erfolgt, der wesentlich kürzer ist als die Erstickungszeit des Systems unter gleichen Bedingungen. Wenn die Narkoselähmung wirklich auf einer Erstickung beruht, sollte man eigentlich erwarten, daß unter diesen Bedingungen keine Erholung eintritt. Meine Versuche, die ich an den Rückenmarkszentren sowohl wie an peripherischen Nerven angestellt habe[1]), zeigten mir aber das gerade Gegenteil.

Durchspült man einen Frosch mit einer sauerstofffreien Salzlösung, die 5% Alkohol enthält, bis zur Reaktionslosigkeit, wobei man sich von

1) Diese Versuche, die bereits im Sommer 1902 ausgeführt wurden, sind anderweitig nicht veröffentlicht.

der vollständigen Lähmung zweckmäßigerweise durch Injektion einer schwachen Strychnindosis überzeugt, und hebt man nunmehr die Narkose auf, indem man reine sauerstoffreie Salzlösung hindurchspült, so erholen sich die Zentra des Frosches in 10—15 Minuten vollständig bis zum Auftreten der typischen Strychnintetani. Bringt man einen Nerven in eine Gaskammer, durch die man nach Feststellung seiner Erregbarkeit ein Gemisch von Stickstoff und Äther hindurchströmen läßt, bis seine Erregbarkeit zur Stromschleifengrenze abgesunken ist, und verdrängt man nunmehr das Stickstoff-Äthergemisch durch reinen Stickstoff, so erholt sich die Erregbarkeit je nach der Zeit, die vom Beginn der Erstickung verflossen ist, mehr oder weniger vollständig. Diese Versuche beweisen, daß lebendige Systeme selbst aus tiefster Narkoselähmung sich nach Aufhebung der Narkose auch in einem vollkommen sauerstoffreien Medium erholen können. Fröhlich, Bondy und Heaton haben später von dieser Tatsache für ihre oben mitgeteilten Versuche in ausgedehnter Weise methodischen Gebrauch gemacht und so dieselbe in zahllosen Fällen bestätigt. Bei Amöben dagegen hat Ishikawa eine ausgesprochene Erholung von der Narkose in reinem Stickstoff nicht beobachten können. Vielleicht liegt indessen hier nur eine quantitative Differenz vor.

Wie soll man sich nun zu dieser Tatsache stellen? Bietet die Erholung eines tief narkotisierten Systems in einem sauerstoffreien Medium wirklich eine Schwierigkeit für die Auffassung der Narkose als Folge einer akuten Verhinderung der Oxydationsprozesse? Bei genauerem Zusehen wird man finden, daß die Schwierigkeit nur eine scheinbare ist. In Wirklichkeit läßt sich ein voller Einklang dieser Tatsache mit der Auffassung der Narkose als einer Verhinderung der Oxydationsprozesse herstellen.

Hat man nämlich erkannt, daß die lebendige Substanz einen gewissen, wenn auch nur geringen Vorrat von Sauerstoff in ihrem Inneren enthält[1]), so ist es ohne weiteres verständlich, daß eine mehr oder weniger vollständige Wiederherstellung der Erregbarkeit von der Narkoselähmung auch in einem sauerstoffreien Medium möglich ist. Sie kann erfolgen auf Kosten des Reservesauerstoffs, der noch in der lebendigen Substanz vorhanden ist und der nur während der Narkose wegen der Verhinderung der Oxydationsprozesse nicht verwendet werden konnte. Wer dagegen noch die Existenz eines gewissen Reservevorrats an Sauerstoff in der lebendigen Substanz vollständig leugnet und das längere Forthestehen der Erregbarkeit und Energieproduktion auf genau derselben Höhe wie vorher auch nach vollkommenem Ausschluß der äußeren Sauerstoffversorgung durch die mehr als unwahrscheinliche Hypothese zu erklären sucht, daß dasselbe auf einer der normalen Energieproduktion gerade genau entsprechenden Zunahme des Umfanges der anoxydativen Zerfallsprozesse beruhe, den würde die zeitliche Differenz in dem Eintritt der Lähmung bei Narkose einerseits und bei Ausschluß der äußeren Sauerstoffversorgung andererseits zur Annahme eines gänzlich anderen Mechanismus für den Narkosevorgang zwingen. Eine Erklärung

1) Vgl. Kap. V, p. 100.

der Narkose als Folge einer Behinderung der Oxydationsprozesse wäre für diese Auffassung in der Tat ausgeschlossen.

Indessen die Annahme, daß bei einem lebendigen System im selben Moment, wo etwa durch einen plötzlichen Stickstoffstrom der Sauerstoff aus der Umgebung entfernt ist, auch im Inneren keine Spur von Sauerstoff mehr vorhanden sein und daher plötzlich jeder Oxydationsprozeß aufhören sollte, mußte oben[1]) bereits als unhaltbar zurückgewiesen werden, einerseits weil die zu ihrer Stütze angeführten Argumente nichts weniger als stichhaltig sind und andererseits weil die neueren Tatsachen keinen Zweifel mehr an der Existenz eines größeren Reservevorrats von Sauerstoff in der lebendigen Substanz gelassen haben. Damit werden auch die Einwendungen hinfällig, die Winterstein[2]) neuerdings von der Voraussetzung ausgehend, daß kein Reservesauerstoff in der Zelle existiert, gegen die Auffassung der Narkose als einer akuten Erstickung machen zu müssen glaubte. Winterstein stützt sich dabei noch auf die Ergebnisse seiner Versuche am Rückenmark des Frosches, die, wie oben schon gezeigt, für die Frage des Reservesauerstoffes durchaus belanglos sind.

Erkennt man dagegen an, daß die lebendige Substanz eine gewisse, wenn auch nur geringe Menge von Sauerstoff in sich enthält, die bei niedriger Temperatur größer, bei höherer Temperatur geringer ist, so hat die Tatsache der Erholung von der Narkose unter Sauerstoffabschluß durchaus nichts auffallendes und der verhältnismäßig schnelle Eintritt der Lähmung bei der Narkose findet seine einfache Erklärung in der akuten Weise, in der plötzlich der oxydative Zerfall trotz der Anwesenheit von Sauerstoff durch die Überschwemmung mit dem Narkotikum unterbrochen wird. Die Lähmung bei äußerer Entziehung des Sauerstoffs beruht auf einer allmählichen, die Lähmung bei Narkose auf einer akuten Unterdrückung der Oxydationsprozesse. Im ersteren Falle handelt es sich um eine langsame, im zweiten um eine schnelle Erstickung.

Im Zusammenhange mit dieser Auffassung der Narkoselähmung als Erstickung gewinnt schließlich noch eine Gruppe von Tatsachen Interesse, die auf den ersten Blick in gar keiner näheren Beziehung zu dem Vorgange der Narkose zu stehen scheint. Das sind die Formveränderungen bei den Kontraktionsbewegungen amoeboider Zellen.

In einer Reihe von Untersuchungen über die Mechanik der Bewegungsvorgänge bei nackten Protoplasmamassen[3]) habe ich auf die Rolle hingewiesen, die der Sauerstoff für die Genese der amoeboiden Protoplasmabewegung spielt. Wir können bekanntlich, wie bei allen Formen der Kontraktionsbewegungen zwei antagonistische Phasen bei der Bewegung amoeboider Zellen unterscheiden, die Expansionsphase

1) Vgl Kap. V, p. 100 u. ff.

2) H. Winterstein, Beiträge zur Kenntnis der Narkose. Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. LI.

3) Max Verworn, Die physiologische Bedeutung des Zellkerns. Pflügers Archiv 1891, Bd. 51. — Die Bewegung der lebendigen Substanz. Eine vergleichend-physiologische Untersuchung der Kontraktionserscheinungen. Jena 1892. — Allgemeine Physiologie, V. Aufl., Jena 1909. An letzterer Stelle ist die gleiche Theorie der Kontraktionsbewegungen mit einigen späteren Korrekturen dargestellt.

und die Kontraktionsphase. Die erstere besteht in einer Vergrößerung der Oberfläche, die letztere in einer Verkleinerung derselben bei gleichbleibender Masse. Die Expansionsphase findet ihren Ausdruck in der Ausstreckung der Pseudopodien durch zentrifugales Vorfließen des Protoplasmas in das umgebende Medium, die Kontraktionsphase im Einziehen der Pseudopodien durch zentripetales Zurückfließen des Protoplasmas nach dem Zellkörper. Bei totaler Kontraktion, wie sie z. B. bei starker Erregung durch Reize entsteht, nimmt der Zellkörper vollkommene Kugelgestalt an. Bei lokalen Kontraktionsvorgängen auf den langen, faden- oder netzförmig ausgestreckten Pseudopodien der Meeresrhizopoden fließt das Protoplasma der Pseudopodien zu Kugeln und Spindeln zusammen. Physikalisch betrachtet, ist die Expansionsphase der amoeboiden Bewegung der Ausdruck einer Verminderung der Oberflächenspannung, die Kontraktionsphase der Ausdruck einer Erhöhung derselben. Ich konnte nun seinerzeit den Nachweis führen, daß derjenige Faktor, welcher unter den physiologischen Lebensbedingungen die Oberflächenspannung vermindert und damit die Expansionsphase bedingt, die Einfügung des Sauerstoffs in die lebendige Substanz ist. Bei Entziehung von Sauerstoff hört die Ausstreckung von Pseudopodien auf. Die Zelle zieht allmählich alle Pseudopodien ein und nimmt Kugelgestalt an. Führt man wieder Sauerstoff zu, so beginnt das Vorfließen der Pseudopodien von neuem. Man kann diese Tatsache an allen amoeboiden Zellen beobachten.

Ist, wie wir sahen, in der Narkose die Sauerstoffaufnahme und die Fähigkeit zu Oxydationen verhindert, so muß man erwarten, daß alle nackten Protoplasmamassen durch Narkotisieren die Fähigkeit zur Expansionsphase der Bewegung verlieren und sich kugelig kontrahieren. Das Experiment bestätigt diese Schlußfolgerung in glänzendster Weise. Bringt man Amöben in einem Wassertropfen in eine Gaskammer und läßt man durch diese unter dem Mikroskop Luft mit wenig Ätherdampf hindurchströmen, so hört die Pseudopodienbildung bei allen Amöben des Tropfens in wenigen Minuten auf und alle Amöben nehmen ausnahmslos Kugelform an (Fig. 111). Genau so verhalten sich die Amöben bei Erstickung in reinem Stickstoff, nur dauert es hier etwas länger, je nach der Größe und Lebhaftigkeit der Amöben etwa 20—60 Minuten, bis die Lähmung vollständig ist. Narkotisiert man in derselben Weise einen größeren Meeresrhizopoden, so fließt auf allen Pseudopodien unter Zurückziehung derselben das Protoplasma zentripetal und ballt sich in der charakteristischen Weise zu Kugeln und Spindeln zusammen (Fig. 112). Hebt man die Narkose auf, indem man den Äther durch reine Luft verdrängt, so beginnt alsbald die Ausstreckung der Pseudopodien von neuem, falls nicht die Narkose zu tief war oder zu lange fortgesetzt worden ist.

Nach alledem steht also in der Tat nichts im Wege, den bekannten Symptomenkomplex der Narkose als die Folge einer Behinderung der Oxydationsprozesse aufzufassen. Dennoch möchte ich nicht behaupten, daß das Narkotikum in der lebendigen Substanz durch sein Eindringen keinerlei andere Veränderungen hervorbringt, als daß es eben nur die Oxydationen verhindert. Es scheint mir auf Grund unserer Erfahrungen durchaus wahrscheinlich, daß derselbe Vorgang, der die Verhinderung

der Oxydationen bedingt, auch gleichzeitig noch andere Veränderungen in der lebendigen Substanz mit sich bringt, die uns heute noch unbekannt sind.

Für die Wirkung größerer Dosen des Narkotikums werden wir die Annahme anderweitiger Veränderungen in der lebendigen Substanz jedenfalls kaum vermeiden können. Eine Anwendung größerer Mengen des Narkotikums tötet die lebendige Substanz sehr schnell. Dabei verändern sich die optischen Eigenschaften der Zelle so stark, daß die Veränderung direkt unter dem Mikroskop wahrnehmbar wird. Schon Binz[1]) hat solche Veränderungen an Nervenzellen beobachtet und als Gerinnung aufgefaßt. Bei einzelligen Organismen kann man diese optischen Veränderungen leicht feststellen. Narkotisiert man Amöben, Meeresrhizopoden oder Infusorien mit stärkeren Dosen von Äther oder Chloroform, so wird das Protoplasma trübe, granuliert, erscheint dunkler als vorher und zeigt in vielen Fällen einen gelbbraunen Farbenton im durchfallenden Lichte. Die so veränderten Zellen erholen sich nach Entfernung des Narkotikums nicht mehr. Diese intensiven und schnell auftretenden Veränderungen des Protoplasmas, die man bei Anwendung von stärkeren Dosen des Narkotikums beobachtet, können kaum als einfache Folge einer bloßen Verhinderung der Oxydationsprozesse gedeutet werden. Sie scheinen, wie auch Binz durch seine Auffassung als Koagulation andeutet, in einer Änderung der Kohäsionsverhältnisse gewisser Bestandteile der lebendigen Substanz zu bestehen. Ob aber

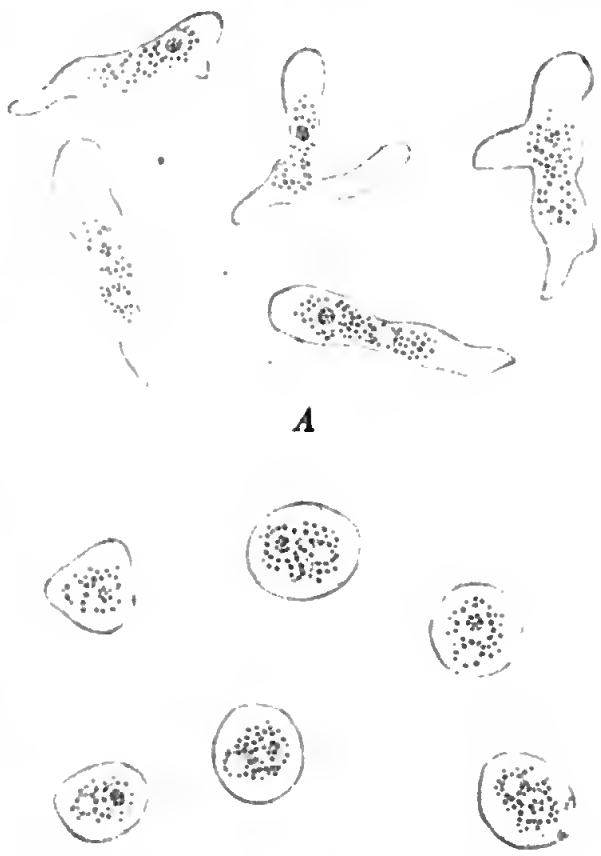


Fig. 111. Äthernarkose von Amoeba limax. *A* Die Amöben in ungestörtem Zustande kriechend. *B* Die Amöben mit Äther narkotisiert und kugelig zusammengezogen.

1) Binz, Vorlesungen über Pharmakologie für Ärzte und Studierende, II. Aufl. Berlin 1891.

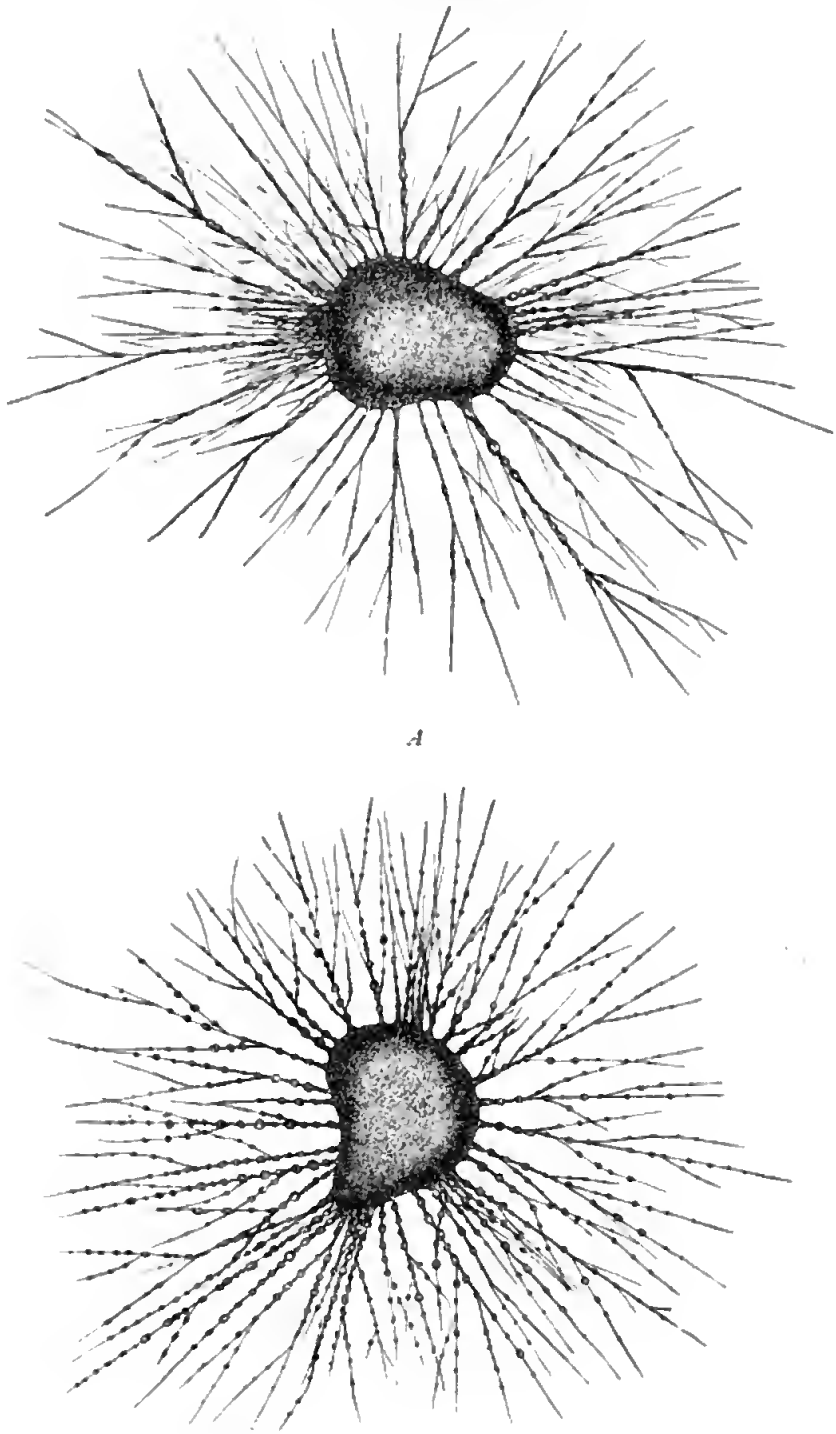


Fig. 112. Chloroformnarkose von Rhizoplasma Kaiseri. *A* ein Individuum in ungestörtem Zustande mit Pseudopodien, die in Ausstreckung begriffen sind. *B* ein Individuum in Chloroformnarkose. Das Protoplasma der Pseudopodien ist zu Kugeln und Tropfen zusammengeflossen.

diese Veränderungen in entsprechend geringerem Maße auch schon bei denjenigen Graden der Narkose vorhanden sind, aus denen eine volle Erholung stattfinden kann, das ist eine Frage, die erst durch künftige Untersuchungen entschieden werden kann. Höber[1]) nimmt eine solche Veränderung des kolloidalen Zustandes der Lipoide sogar als Ausgangspunkt einer Theorie der Narkose an. Aber diese Anschauung an sich sagt uns doch gar nichts Näheres über den Mechanismus der Narkose. Sie nimmt auch keine Rücksicht auf die bereits gesicherten Tatsachen. Hier ist einer der Punkte, wo unsere heutigen Erfahrungen nicht reichen.

Dagegen scheint mir die von Warburg und Wiesel[2]) neuerdings genau untersuchte Tatsache, daß die Narkotika auch auf Hefezellen narkotisierend wirken, ja daß sie sogar Hefepreßsaft, der vollkommen lipoidfrei gemacht ist, noch lähmen, einwandfrei zu beweisen, daß die Narkotika nicht bloß die Oxydationsprozesse, sondern auch andere Lebensprozesse, vor allem andere enzymatische Vorgänge zu verhindern imstande sind. Wieweit eine solche Wirkung bei den aërohen Organismen außer der oxydationslähmenden Wirkung ebenfalls vorhanden ist, läßt sich vorläufig nicht sagen. Sollte sie aber vorhanden sein, was sehr wohl möglich ist, so wäre es doch nicht gerade wahrscheinlich, daß sie an der Entstehung des typischen reversiblen Symptomenkomplexes der Narkose konditionell beteiligt sein sollte, denn bei allen aëroben Organismen bilden die Oxydationsprozesse, wie unsere Erfahrungen beweisen, dasjenige Partialglied des Stoffwechsels, durch dessen Störung der gesamte Lebensablauf am leichtesten und schnellsten beeinflußt wird. Hier liegt gewissermaßen der locus minoris resistentiae der lebendigen Substanz, hier hat der Stoffwechsel seinen schwachen Punkt. Wird also dieses Partialglied akut gelähmt, wie es tatsächlich bei der Narkose der Fall ist, so muß sich von hier aus der ganze Symptomenkomplex entwickeln, den wir bei der Narkose beobachten[3]). Die uns bekannten Lähmungsvorgänge, die wir als die typische Wirkung der Narkotika kennen, ist also nicht nur restlos verständlich, sondern sogar direkt zu fordern, wenn das Narkotikum die Oxydationsprozesse der Zelle verhindert.

5. Die Frage nach der Genese der oxydativen Lähmung bei der Narkose.

Halten wir uns zunächst nur an die bis jetzt tatsächlich festgestellten Veränderungen, die das Narkotikum in der lebendigen Substanz hervorbringt, so entstehen aber auch hier sofort neue Fragen, mit denen wir tiefer einzudringen versuchen. So erhebt sich vor allem die Frage nach dem feineren Mechanismus der Oxydationslähmung. Auf welche Weise verhindert das in die lebendige Substanz eintretende Molekül des Narkotikums die Oxydationsprozesse?

1) Höber, Beiträge zur physikalischen Chemie der Erregung und der Narkose. Pflügers Archiv 1907, Bd. 120. — Die physikalisch-chemischen Vorgänge bei der Erregung. Sammelreferat. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1910, Bd. X.

2) Warburg u. Wiesel, Über die Wirkung von Substanzen homologer Reihen auf Lebensvorgänge. Pflügers Archiv 1912, Bd. 144.

3) Max Verworn, Narkose. Jena, Gustav Fischer, 1912.

In dieser Frage sind sehr verschiedenartige Möglichkeiten zu erwägen und während wir uns bisher mit der Feststellung einer Verhinderung der Oxydationsprozesse durch das Narkotikum und ihrer weiteren Folgen auf dem festen Boden gesicherter Tatsachen bewegten, begeben wir uns mit der Erörterung der Frage nach der Art und Weise dieser Verhinderung auf das Gebiet der Hypothese. Aber ohne Hypothese kein Fortschritt in der Erkenntnis. Überall in der Forschung brauchen wir Arbeitshypothesen, um zur Auffindung neuer Tatsachen zu gelangen, und nur ein kurzsichtiger Forscher kann die Bedeutung gut fundierter Arbeitshypothesen für die Entwicklung einer Wissenschaft unterschätzen.

Bei einer näheren Überlegung sind es hauptsächlich folgende Möglichkeiten, die sich vom Standpunkte unserer heutigen Anschauungen über die Vorgänge in der lebendigen Substanz für die Erklärung der Oxydationsbehinderung durch das Narkotikum anbieten.

Die eine Möglichkeit wäre die, daß das Narkotikum den Eintritt des Sauerstoffs aus dem umgebenden Medium in die lebendige Zelle verhindert. Man könnte sich vorstellen, daß durch physikalische oder chemische Veränderungen irgendwelcher Art im Protoplasma die Permeabilität desselben für Sauerstoff aufgehoben würde. In der Tat ist eine solche Annahme bereits geäußert worden. Mansfeld[1]) hat die Ansehauung zu begründen gesucht, daß die Lipoide der Zelle die Wege vorstellen, auf denen der Sauerstoff aus dem äußeren Medium in das Innere desselben eindringt. Er denkt nun an die Möglichkeit, daß das Narkotikum die Durchgängigkeit der Lipoide für Sauerstoff verminderte und daß auf diese Weise die Narkoselähmung zustande kommt. Allein die Vorstellung, daß die Herabsetzung der Oxydationsprozesse bei der Narkose nur auf einer Behinderung des Zutritts von Sauerstoff aus dem Medium in die Zelle beruhe, muß auf alle Fälle fallen gelassen werden. Läge hierin allein der Faktor, der die Behinderung der Oxydationsprozesse bedingt, so müßte der zeitliche Verlauf der Narkoselähmung genau derselbe sein, wie derjenige bei einfacher Erstickung durch Entziehung des Sauerstoffs im Medium. Die Zelle würde sich genau in derselben Lage befinden wie in reinem Stickstoff. Die große zeitliche Differenz im Verlauf der Lähmung in beiden Fällen beweist aber, daß das nicht der Fall sein kann.

Eine zweite Möglichkeit wäre die, daß das Narkotikum den in der lebendigen Substanz aktivierten Sauerstoff selbst abfängt und zu seiner eigenen Oxydation benutzt, so daß das spezifische Oxydationsmaterial der lebendigen Substanz weniger oder keinen Sauerstoff mehr für seine Oxydation von den Sauerstoffüberträgern empfängt. Diese Ansehauung hat neuerdings Bürker[2]) auf Grund einer Reihe von interessanten Versuchen vertreten. Bürker konnte bei Elektrolyse von angesäuertem Wasser, das mit einigen Prozent Äther versetzt war, im Voltameter die Beobachtung machen, daß an der Anode viel geringere Mengen von Sauerstoff auftreten, als in einem zur Kontrolle dienenden Voltameter mit angesäuertem Wasser ohne Äther, daß da-

1) G. Mansfeld, Narkose und Sauerstoffmangel. Pflügers Archiv 1909, Bd. 129.

2) Bürker, Eine neue Theorie der Narkose. Münch. med. Wochenschr. 1910.

gegen statt dessen in dem Anodengase sich als Oxydationsprodukte des Äthers Kohlenoxyd, Kohlensäure, Azetaldehyd und Essigsäure nachweisen ließen. Er fand auch bei Versuchen mit verschiedenen Narkoticis, daß ein Narkotikum um so intensiver den Sauerstoff bei der Elektrolyse zu seiner Oxydation beansprucht, je stärker es narkotisierend wirkt. Bürker überträgt daher diese Befunde von der Elektrolyse auf die Vorgänge in der lebendigen Substanz und nimmt an, daß das Narkotikum den aktiven Sauerstoff für sich in Anspruch nimmt und ihn auf diese Weise den sauerstoffgierigen Stoffen der lebendigen Substanz entzieht. Es ist nicht zu leugnen, daß diese Auffassung für gewisse Narkotika eine Prüfung verdient. Indessen scheint mir doch erst eine bedeutende Schwierigkeit weggeräumt werden zu müssen, ehe wir derselben eine größere Wahrscheinlichkeit beimessen dürfen. In der lebendigen Substanz würde das Narkotikum doch unter wesentlich anderen Bedingungen stehen, als im Voltameterversuche. In der lebendigen Substanz würde es einen Konkurrenzkampf um den Sauerstoff zu bestehen haben mit dem Oxydationsmaterial der Zelle. Er erscheint mir aber im Hinblicke auf die geringe chemische Aktivität der meisten Narkotika mindestens zweifelhaft, ob sie bei diesem Konkurrenzkampf einen nennenswerten Sieg erringen würden. Für manche Narkotika, wie z. B. die Kohlensäure, würde aber dieser Mechanismus einer Lähmung der Oxydationsprozesse überhaupt nicht in Frage kommen. Eher würde man an einen solchen Mechanismus denken können bei der oxydationshindernden Wirkung der Aldehyde, die neuerdings Warburg[1]) beobachtet und untersucht hat. Indessen hier handelt es sich wohl nicht um eine Narkose.

Eine weitere Möglichkeit der Oxydationsverhinderung wäre die, daß das Narkotikum die Moleküle des Oxydationsmaterials durch chemische oder physikalische Biudung blockierte, so daß sie unfähig würden, oxydativ zu zerfallen. Indessen auch eine solche Annahme hätte wenig Wahrscheinlichkeit für sich. Während der Narkose besteht, wie gezeigt wurde, ein anoxydativer Zerfall fort, der, wie wir mit Bestimmtheit annehmen dürfen, sehr verschiedenartige Produkte liefert. Diese Produkte des anoxydativen Zerfalls werden, wie die Erholung in Sauerstoff nach Aufhebung der Narkose zeigt, später durch Oxydation wieder beseitigt. Würde die Wirkung des Narkotikums darin bestehen, daß es das Oxydationsmaterial trotz der Anwesenheit von Sauerstoff an der Oxydation durch einen Bindungsvorgang hindert, so wäre man also gezwungen, eine Bindung des Narkotikums an eine Fülle von chemisch ganz heterogenen Stoffen anzunehmen, wozu man sich nicht leicht entschließen wird.

Wenn aber die Lähmung der Oxydationsprozesse nicht auf einem Abfangen des Sauerstoffs durch das Narkotikum und auch nicht auf einer Blockade des Oxydationsmaterials durch dasselbe beruht, dann bleibt nur noch die Möglichkeit, daß das Narkotikum die Übertragung des Sauerstoffs zu den Stellen seines Verbrauchs verhindert. Wir pflegen uns die Sauerstoffübertragung zu den Stellen des Verbrauchs durch besondere Stoffe, die „Oxydasen", besorgt zu

1) O. Warburg, Über Beeinflussung der Sauerstoffatmung. II. Mitteilung: Eine Beziehung zur Konstitution. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. LXXI.

denken, deren Existenz bekanntlich in den verschiedensten pflanzlichen und tierischen Zellformen nachgewiesen worden ist. Leider kennen wir diese sauerstoffübertragenden Stoffe nur aus ihrer Wirkung. Über die chemische Konstitution der Oxydasen dagegen haben wir keinerlei Erfahrung, aber wir stellen uns gewöhnlich vor, daß die Übertragung des Sauerstoffs unter Aktivierung desselben erfolgt, wie bei katalytischen Prozessen. Ich habe nun bereits früher an die Möglichkeit gedacht und die Hypothese ausgesprochen, daß die Narkotika dadurch oxydationshindernd wirken, daß sie die den Sauerstoff aktivierenden und übertragenden Gruppen der Zelle für diese Funktion unfähig machen[1]). Nehmen wir an, die sauerstoffübertragenden Stoffe, welche den molekularen Sauerstoff aktivieren, und so zum Angriff auf das Oxydationsmaterial fähig machen, verlieren diese Fähigkeit unter dem Einfluß der Narkotika, so würde diese Annahme nicht nur die sämtlichen Tatsachen über die Behinderung des Sauerstoffswechsels in der Narkose von einem Punkte aus verständlich machen, sondern sie würde auch, wie eine sorgfältige Durchprüfung ergibt, mit allen bisher gemachten Erfahrungen über den Vorgang der Narkose in voller Harmonie stehen.

Hier ist nun, wie mir scheint, der Punkt, an dem sich die interessanten Erfahrungen Hans Meyers und Overtons über die Beziehungen der lähmenden Wirksamkeit der Narkotika zu ihrer Fett- und Wasserlöslichkeit in willkommener Weise anknüpfen lassen an die von uns entdeckten Tatsachen der Oxydationsbehinderung. Meyer[2]) und Overton[3]) haben bekanntlich unabhängig voneinander die Beobachtung gemacht, daß die lähmende Wirkung eines Narkotikums um so größer ist, je größer sein Verteilungskoeffizient zwischen fettähnlichen Stoffen und Wasser ist. Diejenigen Narkotika wirken am stärksten, welche sich leicht in fettähnlichen Stoffen, wenig dagegen in Wasser lösen, d. h. bei denen der Teilungskoeffizient zwischen Fett und Wasser sehr groß ist. Diese Gesetzmäßigkeit, die von Meyer und Overton für sehr zahlreiche Narkotika erprobt worden ist, enthält an sich natürlich keinerlei Theorie der Narkose, wie vielfach fälschlich gemeint worden ist, aber sie zeigt uns eine wichtige Bedingung, die bei jeder Theorie der Narkose berücksichtigt werden muß. Diese Gesetzmäßigkeit läßt nämlich erkennen, daß es wesentlich die Leichtigkeit des Übertritts in die Lipoide ist, die einer Substanz gestattet, narkotische Wirkungen zu entfalten. Diese Tatsache scheint mir die Vermutung nahe zu legen, daß die Lipoide der Zelle in irgendeiner Weise mit dem Sauerstoffwechsel verknüpft sind. Macht man nun die Annahme, daß die uns ihrer chemischen Konstitution nach unbekannten Sauerstoffüberträger Lipoidcharakter haben, und etwa der allgemein verbreiteten Gruppe der Phos-

1) Max Verworn, Die Biogenhypothese, p. 76, Jena 1903. — Über Narkose. Deutsch. med. Wochenschr. 1909. — Narkose. Jena 1912.

2) Hans Meyer, Welche Eigenschaft der Anästhetika bedingt ihre narkotische Wirkung? Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. 1899, Bd. XLII. — Ferner Fritz Baum, Ein physiologisch-chemischer Beitrag zur Theorie der Narkotika. Ebenda.

3) Overton, Die erste Mitteilung von Overtons Ergebnissen hat Rost: „Zur Theorie der Narkose" in der Naturwiss. Rundschau, Jahrg. 1899 gemacht. Ausführlich hat Overton selbst den Gegenstand in seinem Buche: Studien über die Narkose, zugleich ein Beitrag zur Allgemeinen Pharmakologie, Jena 1901, behandelt.

phatide angehören, so ergibt sich für die von MEYER und OVERTON gefundene Gesetzmäßigkeit mit einem Male ein greifbarer Zusammenhang mit dem eigentlichen Mechanismus der Narkose. Die Narkotika würden dann dadurch lähmend wirken, daß sie die sauerstoffübertragenden Lipoide unfähig zur Sauerstoffübertragung machen und ein Narkotikum müßte selbstverständlich um so stärker lähmend wirken, je leichter es in diese Lipoide überginge. Diese Vorstellung würde sich auch in gewissem Grade berühren mit den oben erwähnten Anschauungen von MANSFELD[1]), der ja auch einen Zusammenhang zwischen den von MEYER und OVERTON und den von mir und meinen Mitarbeitern gefundenen Tatsachen herzustellen versucht hat, indem er die Vermutung aussprach, daß die Lipoide der Zelle die Wege des Sauerstoffs vom Medium in die Zelle hinein vorstellen und daß die Narkotika dadurch die Erstickung herbeiführen, daß sie den Eintritt des Sauerstoffs vom äußeren Medium durch die lipoide Oberflächenschicht der Zelle in das Protoplasma infolge ihrer Anhäufung in den Lipoiden mechanisch erschweren. Die Abweichungen unserer beiderseitigen Anschauungen sind nicht von so prinzipieller Natur, daß ich sie in den Vordergrund stellen möchte. Ich kann auf sie um so weniger Wert legen, als wir uns hier, wie ich nochmals betone, noch auf rein hypothetischem Gebiet bewegen.

Noch tiefer hat vom physikalisch-chemischen Standpunkt aus ganz kürzlich TRAUBE[2]) den Mechanismus der Oxydationslähmung beleuchtet, indem er durch eine sehr überzeugende Kombination der von ihm ermittelten physikalisch-chemischen mit den bereits bekannten physiologischen Tatsachen die Lähmung abzuleiten sucht aus den Veränderungen im Binnendruck und der Oberflächenspannung der lebendigen Substanz, welche dieselbe unter dem Einfluß der Narkotika auf die Kolloide und nicht bloß auf die Lipoide erfährt. TRAUBE sieht die Wirkung der Narkotika darin, daß sie den Binnendruck und die Oberflächenspannung der lebendigen Substanz vermindern. Jede Verminderung des Binnendrucks ist verbunden mit einer Lähmung der chemischen Prozesse, in erster Linie der Oxydationsprozesse. Auch vermindert sie die elektrischen Kontaktpotentiale an den Grenzflächen von Protoplasmawänden und Zellflüssigkeit und wirkt somit hemmend auf die Erregungsausbreitung[3]).

Nach alledem würde ich mir etwa folgende Hypothese von der oxydationshindernden Wirkung der Narkotika machen. Die Narkotika beeinflussen durch physkalisch-chemische reversible Prozesse in erster Linie die Sauerstoffüberträger der Zelle und machen sie unfähig, den molekularen Sauerstoff zu aktivieren. Infolgedessen kann das Oxydationsmaterial nicht oxydiert werden, die Erregbarkeit sinkt, die Erregungsleitung ist eingeschränkt und der Zerfall verläuft in anoxydativer Form. Die Zelle erstickt.

Zum Schluß möchte ich vor dem Irrtum warnen, daß alle Oxydationslähmungen durch chemische Stoffe auf dem gleichen Mechanismus beruhten. Viele chemische Stoffe lähmen die Oxydationsprozesse,

1) G. MANSFELD, Narkose und Sauerstoffmangel. Pflügers Archiv 1909, Bd. 129.

2) O. TRAUBE, Theorie der Narkose. Pflügers Archiv 1913, Bd. 153.

3) Vgl. Kap. VI, p. 146 u. ff.

aber Lähmungen der Oxydationsprozesse können auch auf sehr verschiedene Weise zustande kommen. Ich erwähnte schon die oxydationslähmende Wirkung der Aldehyde. WARBURG[1]) hat noch hinzugefügt die Blausäure, die arsenige Säure. Ammoniak und substituierte Ammoniake. Diese Stoffe folgen nicht dem MEYER-OVERTONschen Gesetz des Teilungskoeffizienten. Wir werden daher ihre lähmenden Wirkungen vielleicht auch besser nicht als Narkose auffassen. Indessen möchte ich noch einmal hervorheben, daß wir zurzeit den Begriff der Narkose noch nicht scharf abgrenzen können. Vielleicht wird es sich einmal empfehlen, den alten weitgefaßten Begriff der Narkose auf eine ganz eng begrenzte Gruppe von Wirkungen zu beschränken, vielleicht wird es zweckmäßig erscheinen, ihn einmal ganz fallen zu lassen. Das alles kann sich erst ergeben, wenn wir den Mechanismus der verschiedenen chemischen Lähmungsvorgänge eingehender erkannt haben werden. Unsere Forschung auf diesen Gebieten ist, wie gesagt, noch sehr jung, und ihre Perspektive reicht weit in die Ferne.

1) WARBURG, Über Beeinflussung der Sauerstoffatmung. II. Mitteilung: Eine Beziehung zur Konstitution. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. LXXI.

XI. Die spezifischen Leistungen der lebendigen Systeme.

Inhalt: A. Die Lehre von der spezifischen Energie der lebendigen Substanz, p. 289. — 1. Spezielle und allgemeine Physiologie, p. 289. — 2. Der spezifische Charakter der Erregungs- und Lähmungsvorgänge, p. 291. — B. Die Idee einer funktionellen Indifferenz der Elemente des Nervensystems, p. 293. — 1. Die Argumente für die Indifferenzidee, p 293. — 2. Die Kritik der Indifferenzlehre, p. 295. — C. Die Grenzen der spezifischen Energie, p. 300. — 1. Zeitliche Änderungen in der spezifischen Reaktionsweise eines lebendigen Systems, p. 301. — 2. Verschiedenheiten in der spezifischen Reaktion auf verschiedene Arten von Reizen, p. 302. — 3. Formulierung des Gesetzes von der spezifischen Reaktion der lebendigen Systeme, p. 304.

A. Die Lehre von der spezifischen Energie der lebendigen Substanz.

Die vorstehenden Untersuchungen haben ausschließlich die allgemeinen Wirkungen der Reize im Auge gehabt, d. h. die Wirkungen, die wir an allen Formen lebendiger Substanz beobachten. Zum Schluß ist es aber doch notwendig, auch den speziellen Wirkungen im einzelnen konkreten Fall noch einen Blick zuzuwenden mit Rücksicht auf eine Frage, die bereits mehrfach[1]) berührt wurde, aber bis zum Schluß vertagt werden mußte, ich meine mit Rücksicht auf die vielerörterte Frage nach der spezifischen Energie der lebendigen Substanz. Auf Grund der in den früheren Abschnitten gewonnenen Einsicht ist hier der Ort, diese Frage zum Abschluß zu bringen.

1. Spezielle und allgemeine Physiologie.

Die Unterscheidung spezieller und allgemeiner Lebensäußerungen enthält zugleich die Abgrenzung der entsprechenden Forschungsgebiete, d. h. der „Speziellen" und der „Allgemeinen Physiologie". Da der Begriff der „Allgemeinen Physiologie" als ein verhältnismäßig junger Begriff noch nicht überall eine übereinstimmende und genügend scharf präzisierte Fassung gewonnen hat, so erscheint es angebracht, in diesem Zusammenhange mit einigen Worten auf seinen Inhalt und auf seine Bedeutung einzugehen.

1) Vgl. Kap. I, p. 7 und Kap. IV, p. 67.

Man ist vielfach geneigt, den Gegensatz zwischen „Spezieller Physiologie“ und „Allgemeiner Physiologie“ darin zu sehen, daß die „Spezielle Physiologie“ die Lebensäußerungen einer speziellen Gruppe von Organismen behandelt, die „Allgemeine Physiologie“ dagegen diejenigen sämtlicher Organismen. Da die Physiologie als Tochter der praktischen Medizin ursprünglich spezielle Physiologie des Menschen war, so wird noch heute vielfach unter „Spezieller Physiologie“ schlechthin die Physiologie des Menschen verstanden. Das ist vom logischen Standpunkt aus nicht richtig. Auch die Physiologie der Tiere ist „Spezielle Physiologie“ und ebenso die Physiologie der Pflanzen und der einzelligen Organismen. Der Begriff der „Speziellen Physiologie“ bedarf also immer einer erläuternden Zusatzbestimmung. Aber auch der Begriff der „Allgemeinen Physiologie“ ist in der genannten Gegenüberstellung nicht richtig gefaßt. „Allgemeine Physiologie“ bedeutet nicht „Gesamte Physiologie“, wie so häufig geglaubt wird. Der Begriff der „Allgemeinen Physiologie“ gegenüber der „Speziellen Physiologie“ dieses oder jenes Organismus oder auch dieser oder jener Organismengruppe kann nur bedeuten die Lehre von den allgemeinen Lebensäußerungen, d. h. von den Lebensäußerungen, die allen Organismen gemeinsam sind.

In diesem Sinne stellt die „Allgemeine Physiologie“ diejenige Wissenschaft vor, deren eigentliche Aufgabe in der Erforschung der allgemeinen Prinzipien des Lebensvorganges besteht und deren Ziel eine erschöpfende Charakterisierung des Lebensbegriffes ist. Das heißt, die „Allgemeine Physiologie“ ist, genau genommen, eine Wissenschaft, die es mit einem durchaus abstrakten Objekt zu tun hat, das als solches nirgends außerhalb unseres Vorstellungsinhalts realisiert ist, denn die primäre Erfahrung zeigt uns ja Leben immer nur in speziellen Formen. Das erscheint für einen Zweig der Naturforschung zunächst etwas paradox. Aber wir sind nun einmal bei unserer geistigen Arbeit darauf angewiesen, abstrakte Begriffe zu bilden und in abstrakten Begriffen zu denken, und zwar zeigt die Entwicklungsgeschichte des menschlichen Geistes, daß das in um so umfangreicherem Maße geschieht, je höher das Geistesleben eines Volkes entwickelt ist, denn die Bildung von abstrakten Begriffen repräsentiert ein ökonomisches Prinzip des Denkens von größter praktischer Bedeutung. Sind doch die abstrakten Begriffe nicht wirklich prinzipiell von den konkreten unterschieden, sondern lediglich dadurch, daß sie aus den Komplexen, die alle konkreten Begriffe tatsächlich vorstellen, die wesentlichen und wichtigen Bestandteile allein herausheben und die unwesentlichen und nebensächlichen weglassen, so daß sie uns gestatten, auf diese Weise ein ungeheueres Material von Erfahrungen geordnet und übersichtlich zu beherrschen und für das Denken zu verwerten. Das wäre ohne abstrakte Begriffe nicht möglich. Das erstaunlichste Gedächtnis würde nicht ausreichen, um die erdrückende Fülle von speziellen Erfahrungen als solche aufzuspeichern, und je mehr das jemandem gelänge, um so mehr würde sein logisches Denken dissoziiert und seine geistige Produktion gehemmt werden. So ist jede Forschung auf die Bildung von abstrakten Begriffen angewiesen und so kann auch die physiologische Forschung dieselben nicht entbehren.

So ist auch der Begriff des Lebens ein abstrakter Begriff. Er enthält alles das, was den speziellen Formen, unter denen Leben auftritt,

Digitized by Google

gemeinsam ist. Diese Momente immer vollzähliger und immer schärfer herauszuarbeiten und damit den abstrakten Begriff des Lebensvorganges immer mehr mit seinen bestimmenden Elementen zu füllen, ist die Aufgabe der „Allgemeinen Physiologie".

Dadurch gewinnen wir ein Doppeltes. Einerseits erforschen wir das Wesen des Lebens theoretisch immer tiefer, andererseits schaffen wir uns einen größeren Besitz von allgemeinen Erfahrungen, der uns in jedem einzelnen Falle, in dem wir aus irgendeinem Grunde ein besonderes Interesse haben, das Lebensgetriebe eines speziellen Objektes näher kennen zu lernen, in den Stand setzt, uns sofort bis zu einem weitgehenden Grade zu orientieren.

Aber so unentbehrlich es für die physiologische Forschung ist, abstrakte Begriffe zu bilden und mit abstrakten Begriffen zu arbeiten, so notwendig ist es auch, sich immer darauf zu besinnen, daß wir Leben immer nur in der spezifischen Form des konkreten Einzelfalles beobachten können. Dieser Punkt ist hier für unsere Untersuchungen gekommen. Auch die „Allgemeine Physiologie" kann keine Erkenntnisse gewinnen ohne Untersuchungen am speziellen Objekt.

2. Der spezifische Charakter der Erregungs- und Lähmungsvorgänge.

Der unabsehbaren Mannigfaltigkeit in den morphologischen Verhältnissen der lebendigen Substanz entspricht eine ebenso große Verschiedenartigkeit des physiologischen Geschehens. Man kann mit voller Sicherheit behaupten, daß überall in der Organismenwelt, wo morphologische Verschiedenheiten vorhanden sind, auch Unterschiede im Ablauf des Stoff- und Energieumsatzes bestehen. Mögen die morphologischen Unterschiede von zwei verschiedenen Zellformen in ihrer äußeren Gestalt oder in ihren inneren Strukturverhältnissen zum Ausdruck kommen, immer muß auch ihr Lebensvorgang ein verschiedener sein. Ja selbst wenn es nur die Größe des Zellkörpers wäre, in der sich die morphologische Verschiedenheit zweier Zellen ausdrückte, während die äußere Form und die innere Struktur völlig einander glichen, wie etwa bei zwei verschieden großen Individuen derselben Art, so würde doch niemals das physiologische Getriebe in beiden das gleiche sein können, weil schon allein die Unterschiede in dem Größenverhältnis von Oberfläche zu Masse des Zellkörpers unfehlbar Verschiedenheiten im Stoff- und Energieaustausch der einzelnen Zellteile mit dem Medium und untereinander bedingen würden[1]).

In diesen spezifischen morphologischen und physiologischen Eigenschaften jeder besonderen Zellform besteht die eine Grundlage des Satzes von der spezifischen Energie der lebendigen Substanz. Die zweite Grundlage desselben bildet die gesetzmäßige Beeinflussung des spezifischen Geschehens im lebendigen System durch die äußeren Reize.

Erinnern wir uns zunächst, daß die Begriffe der Erregung und Lähmung relative Begriffe sind. Erregung und Lähmung sind keine selbständigen Vorgänge an sich, sondern lediglich quantitative Änderungen des physiologischen Geschehens, das während der Ruhe im

1) Vgl. Kap. IV, p. 73.

lebendigen System sich abspielt[1]). Die Begriffe Erregung und Lähmung enthalten immer die Relation auf das spezifische Geschehen in einem gegebenen System. Diese beiden primären Reizwirkungen bedürfen also stets einer spezifischen Charakterisierung. Die Erregung eines Muskels ist ein anderer Vorgang, als die Erregung einer Schleimzelle, die Lähmung eines Nerven ein anderer, als die Lähmung eines Leuchtbakteriums. Das qualitativ Charakterisierende ist dabei stets der spezifische Lebensvorgang des gegebenen Systems. Dieser wird durch den Reiz beschleunigt oder verzögert. Aber noch mehr.

Der spezifische Lebensvorgang eines Systems besteht aus einer Kette zahlreicher, eng ineinander verwobener Partialprozesse, deren kompliziertes Getriebe uns am deutlichsten die stoffliche Betrachtungsweise vor Augen führt. Wird dieses spezifische Getriebe durch einen physiologischen Reiz erregt oder gelähmt, so ist es, wie wir sahen, stets eine bestimmte Prädilektionsstelle innerhalb der Stoffwechselkette, an welcher der Reiz seinen primären Angriffspunkt hat, und die anderen Partialglieder werden erst infolge der engen Korrelation, in der alle Partialprozesse des Stoffwechsels untereinander stehen, sekundär von hier aus beeinflußt. Bei allen aëroben Organismen ist dieser primäre Angriffspunkt der Reize der oxydative Zerfall kohlenstoffhaltiger Verbindungen zu Kohlensäure und Wasser. Bei den an eine anaërobe Lebensweise einseitig angepaßten Organismenformen, die nach dieser Richtung hin bisher noch nicht systematisch untersucht sind, ist es zweifellos ein anderer mit Energieproduktion verbundener Spaltungsvorgang etwa enzymatischer oder hydrolytischer Art, der den primären Angriffspunkt des physiologischen Reizes bildet. Das Wichtige aber ist, daß in jedem Falle von dem primären Angriffspunkte des Reizes der Prozeß der Erregung zwangsläufig über eine ganz bestimmte Kette von Partialgliedern, nämlich über alle diejenigen, die am funktionellen Teil des Stoffwechsels beteiligt sind, weiter verläuft, während der zytoplastische Stoffwechsel bis zu einem gewissen Grade unberührt bleibt. Dieser zwangsmäßige Ablauf der am Erregungsvorgang unmittelbar beteiligten Glieder des Stoffwechsels beruht auf der großen Labilität des primären Gliedes. Beim aëroben System wird durch jeden Reizanstoß, welcher Art er auch sei, wegen der großen Labilität dieses Gliedes immer der gleiche oxydative Zerfall ausgelöst. Die lebendige Substanz gleicht in dieser Beziehung vollständig einer explosiblen chemischen Substanz. Denken wir z. B. an irgendeine kompliziertere explosible Stickstoffverbindung, wie Nitroglyzerin, das wir schon bei anderer Gelegenheit als Analogon verwertet haben[2]), so wird auch hier durch jeden Anstoß, mag es ein Funke, mag es ein mechanischer Stoß, mag es ein elektrischer Schlag sein, immer dieselbe Umlagerung der Atome zwangsläufig in der gleichen Weise ausgelöst, so daß immer Wasser, Kohlensäure, Stickstoff und Sauerstoff in den bekannten Mengenverhältnissen frei werden.

Dieser zwangsmäßige Ablauf des spezifischen Erregungsprozesses bei einem gegebenen lebendigen System ist es, was Bordet bereits meinte, als von der „Sensibilité propre“ eines jeden lebendigen

1) Vgl. Kap. IV, p. 66.
2) Vgl. Kap. V, p. 83.

Teiles sprach und was JOHANNES MÜLLER später als „Spezifische Energie" bezeichnete[1]). Ein jedes lebendige System muß infolge seiner spezifischen inneren Bedingungen auf alle Reize, welche die physiologischen Grenzen nicht überschreiten, in seiner eigenen charakteristischen Weise reagieren, so wie jedes explosible System auf jeden Anstoß hin in seiner bestimmten Art zerfällt und je nach seinem spezifischen chemischen Bau immer seine eigenen charakteristischen Zerfallsprodukte liefert.

Was für die Erregung gilt, hat aber ebenso für die Lähmung Gültigkeit. Was gelähmt wird durch einen lähmenden Reiz, ist und muß selbstverständlich immer nur sein das spezifische Geschehen in dem betreffenden System, und nach unseren bisherigen Erfahrungen[2]) scheint es, daß auch für die lähmenden Wirkungen wenigstens aller physiologischen Reize der primäre Angriffspunkt ein konstanter ist und zwar derselbe, von dem auch die Erregung ihren Ausgang nimmt.

B. Die Idee einer funktionellen Indifferenz der Elemente des Nervensystems.

Kann demnach zwar keinerlei Zweifel mehr an der spezifischen Natur des physiologischen Geschehens in jeder einzelnen Form der lebendigen Substanz bestehen, so muß doch hier notwendigerweise noch einer Anschauung gedacht werden, die wenigstens für eine bestimmte Gruppe von lebendigen Systemen eine funktionelle Indifferenz annimmt. Es würde gewiß nicht nötig sein, auf diese Idee, die sich aus älterer Zeit herüber gerettet hat, heute noch ernsthaft einzugehen, wenn dieselbe nicht auf dem Gebiete der Psychologie von namhaften Forschern zu einer wichtigen Grundlage ihrer Anschauungen gemacht worden wäre. Aus diesem Grunde ist es nicht zu umgehen, die Idee von der funktionellen Indifferenz der Elemente des Nervensystems hier etwas näher zu beleuchten.

1. Die Argumente für die Indifferenzidee.

Die Idee einer funktionellen Indifferenz ist in dem Gebiete der Physiologie zuerst für die Nervenfaser aufgetaucht. Sie hängt auf das Engste zusammen mit den Vorstellungen, die man sich in früherer Zeit über das Wesen der Erregungsleitung im Nerven machte. Bekanntlich hat noch weit bis in die neuere Physiologie hinein der Gedanke von der rein physikalischen Natur des Leitungsvorganges gewirkt, wie ihn der alte Vergleich des Nerven mit dem Telegraphendraht im Gefolge gehabt hat. So hat HELMHOLTZ und so hat DU BOIS-REYMOND sich den Vorgang der Leitung in allen Nervenfasern als gleichartig gedacht. Sie verlegten die spezifische Energie, welche in den spezifischen Sinnesempfindungen ihren Ausdruck findet, in die zentralen Stationen der Großhirnrinde. „Nach unseren jetzigen Vorstellungen — sagt

1) Vgl. Kap. I, p. 5 u. 8.
2) Vgl. Kap. X.

du Bois-Reymond[1]) — findet in allen Nerven, welche Wirkung sie schließlich auch hervorbringen, derselbe, nach beiden Richtungen sich ausbreitende, nur der Intensität nach veränderliche Molekularvorgang statt." „Bei übers Kreuz verheilten Seh- und Hörnerven hörten wir, wäre der Versuch möglich, mit dem Auge den Blitz als Knall und sähen mit dem Ohr den Donner als Reihe von Lichteindrücken."

Manchem ging aber diese Enteignung des Nervensystems noch nicht weit genug. Lotze, Meynert, Wundt und andere suchten sie auch auf die zentralen Teile auszudehnen und den Ort, wo die spezifischen Empfindungen bestimmt werden, in die peripherischen Anfnahmeorgane der Sinnesreize zu verlegen. So sagt Meynert[2]): „Die spezifischen Energien fallen ... ganz mit den Differenzen der Endorgane zusammen." Ja, Wundt möchte schließlich die „Ursache" der spezifischen Empfindungen überhaupt ganz aus dem Organismus heraus in die Verschiedenartigkeit der Reize selbst verlegen, indem er sich vorstellt, daß auch die peripherischen Sinneselemente erst durch die verschiedenen äußeren Reize in verschiedener Weise ausgebildet werden, so daß also auch ihre spezifischen Eigenschaften erst eine Wirkung der spezifischen Reize sind, die auf sie andauernd einwirken.

Es ist nun interessant, die Begründung der Indifferenzidee kennen zu lernen. Wundt[3]) sucht dieselbe auf anatomischem, physiologischem und psychologischem Gebiet zu geben.

Anatomisch stützt Wundt seine Anschauung auf die „wesentliche morphologische Gleichartigkeit der Elemente des Nervensystems". „So verschieden in der Tat an Form und Ausdehnung gelegentlich die Neurone erscheinen können, so bieten sie doch keine anderen Differenzen der Struktur als höchstens solche, die auf eine verschiedene Leitungsrichtung hinweisen, und auch diese ist, wie es scheint, nur bei den weiter differenzierten Nervenzellen zu finden."

Physiologisch begründet Wundt seine Idee von der Indifferenz der Funktion durch den Hinweis darauf, daß wir überall im Leben der nervösen Elemente eine „gleichartige Natur der Kräfte" finden, die dieses Leben charakterisieren. „Jene einander ergänzenden Energieformen, die wir nach ihren mechanischen Effekten als Erregung und Hemmung, als positive und negative Molekulararbeit bezeichnen, sie erscheinen überall als die einfachen Substrate der Funktionen." Die „dauernde Indifferenz" der Funktion, speziell der zentralen Elemente des Nervensystems sieht Wundt in zwei Punkten sich äußern. Einerseits drückt sie sich aus in der Tatsache, daß „die länger dauernde Funktion der peripheren Sinnesorgane unerläßlich ist, wenn die Empfindungen des zugehörigen Sinnesgebietes entstehen sollen; dem blind oder taub Geborenen und selbst dem in früher Lebenszeit Erblindeten oder taub Gewordenen fehlen die Licht- und Schallqualitäten der Empfindung". Andererseits äußert sich die „Indifferenz" der Zentra in der funktionellen Stellvertretung bestimmter Gehirnteile durch andere, wenn die ersteren durch zentrale Läsionen zerstört sind.

1) Emil du Bois-Reymond, Die Grenzen des Naturerkennens, Reden, erste Folge. Leipzig 1886.

2) Meynert, Psychiatrie. Wien 1884.

3) W. Wundt, Grundzüge der physiologischen Psychologie, Bd. I. Leipzig 1902.

Digitized by Google

Psychologisch endlich sieht WUNDT die „Hauptstütze" seines Prinzips darin, „daß sich die spezifischen Unterschiede der sinnlichen Bewußtseinsinhalte, soweit sie elementarer Natur sind, überall in Empfindungs- und Gefühlsqualitäten auflösen, die von den Funktionen peripherer Elemente abhängen".

2. Kritik der Indifferenzlehre.

Gegen die Idee einer funktionellen Indifferenz der nervösen Elemente ist bereits mehrfach und ausführlich Widerspruch erhoben worden. Unter den Physiologen hat die Lehre niemals Freunde gefunden, abgesehen von der speziellen Anschauung der älteren Physiologen von der Gleichartigkeit des Leitungsvorganges in den verschiedenen Nervenfasern. Aber auch diese Lehre ist von manchen Physiologen, wie z. B. HERING[1]), schon früher abgelehnt worden und heute dürfte sie nicht mehr viel Anhänger zählen, nachdem die Neuronlehre ihren glänzenden Sieg errungen und den direkten Nachweis geführt hat, daß die Nervenfasern entwicklungsgeschichtlich nur besonders differenzierte Ausläufer der Ganglienzellen sind. Für die Ganglienzellen aber hat wohl niemals ein Physiologe die Idee einer funktionellen Indifferenz mit den Tatsachen der Physiologie in Einklang zu bringen vermocht. Auf keinen Fall kann sich die heutige Physiologie zu der Indifferenzlehre bekennen.

Obwohl das gesamte Material an Tatsachen und Argumenten, das in dem Streit um die Lehre von der spezifischen Energie der Sinnessubstanzen eine Rolle gespielt hat, bereits vor längerer Zeit von WEINMANN[2]) übersichtlich zusammengestellt worden ist, dürfte es doch nicht überflüssig sein, hier wenigstens kurz auf die von WUNDT zur Stütze seiner Indifferenzlehre angeführten Argumente einzugehen.

Was zunächst WUNDTS Annahme einer morphologischen Gleichartigkeit der Elemente des Nervensystems betrifft, so erscheint diese doch wohl heute nicht mehr haltbar, wenn man die ungeheuere Formenfülle der Neuronformen berücksichtigt, die uns namentlich die Untersuchungen RAMON Y CAJALS in den verschiedenen Teilen des Nervensystems kennen gelehrt haben. Selbst in der Großhirnrinde allein schon zeigen sich nicht bloß auf den verschiedenen Oberflächengebieten, sondern auch in den verschiedenen Tiefen überall so weitgehende morphologische Differenzierungen, daß an eine auch nur annähernde morphologische Gleichartigkeit gar nicht zu denken ist. Macht man sich ferner klar, daß schon allein die verschiedene Größe und Oberflächenentwicklung, die uns die Ganglienzellkörper in verschiedenen Teilen des Nervensystems zeigen, unabweislich eine Verschiedenheit im Stoffwechsel anzeigt, weil die Sauerstoffversorgung, die Nahrungszufuhr, die Abfuhr der Stoffwechselprodukte, die Geschwindigkeit der intermediären Umsetzungen und damit die Anhäufung oder Beseitigung von Stoffen im Getriebe des Stoffwechsels davon abhängig ist, die selbst wieder die osmotischen Verhältnisse, den Wassergehalt, die Reaktionsgeschwindigkeit be-

1) E. HERING, Über die spezifischen Energien des Nervensystems. In Lotos Jahrbuch für Naturwissenschaft, Bd. V, N. F. Prag 1884. — Ders., Zur Theorie der Nerventätigkeit. Leipzig 1899.

2) R. WEINMANN, Die Lehre von den spezifischen Sinnesenergien. Hamburg und Leipzig 1895.

herrsehen, dann wird man nicht übersehen, daß selbst die kleinsten morphologischen Versehiedenheiten sehon spezifisehe Versehiedenheiten im Erregungsablauf bedeuten. Eine vollkommene funktionelle Gleichheit ist selbst bei nur geringen morphologischen Differenzen einfach nicht möglich. Eine solehe Annahme wäre mit den Vorstellungen von der großen Feinheit des Stoff- und Energiegetriebes in der Zelle, wie wir sie heute haben, ganz unvereinbar.

Desgleichen ist das Argument Wundts, daß wir in allen Neuronen immer nur dieselben zwei elementaren Leistungen der Erregung und Hemmung beobachten, heute hinfällig. Erregung und Hemmung oder Lähmung sind, wie wir heute wissen, nicht Vorgänge sui generis, die in den verschiedenartigsten lebendigen Systemen, wo wir sie beobachten, in Muskeln und Neuronen und Drüsen usw. qualitativ gleich wären, sondern sie sind Vorgänge, die nur in quantitativen Änderungen der spezifischen Lebensprozesse eines gegebenen Systems bestehen, wie bereits oben betont ist. Kein Physiologe wird auf den Gedanken kommen, daß die Erregung, die wir in einem Muskel beobachten, qualitativ derselbe Vorgang wäre, wie die Erregung, die wir an den Speicheldrüsen sehen. Es ist daher ganz ebenso verkehrt, aus dem Auftreten von Erregung und Lähmung oder Hemmung in zwei Neuronen ein Argument für ihre funktionelle Gleichartigkeit konstruieren zu wollen.

Die Argumente, die Wundt für dauernde physiologische Indifferenz der zentralen Elemente anführt, sind bereits von Hermann Munk[1]) zurückgewiesen worden. Die Tatsache, daß bei Blindgeborenen keine Gesichtsempfindungen und weiterhin keine Gesichtsvorstellungen auftreten, auch wenn die zentralen Teile intakt sind, sagt uns gar nichts für oder gegen die Existenz einer spezifischen Energie der zentralen Teile, denn auch bei normalen Menschen entstehen Gesichtsempfindungen nur, wenn in den Elementen der Sehsphäre eine Erregung hervorgerufen, d. h. wenn die Zerfallsphase des Stoffwechsels in ihnen durch Reize gesteigert wird. Gelangen vom peripherischen Sinnesorgan keine Impulse zu den Elementen der Sehsphäre, so tritt auch keine Erregung ein und damit fehlen die inneren Bedingungen für die Entstehung einer Gesichtsempfindung. Daß aber zur Entstehung bewußter Gesichtsvorstellungen bei Kindern sowohl wie auch bei den wenigen durch Operation sehend gewordenen Blindgeborenen die Lichtreize erst eine gewisse Zeitlang eingewirkt haben müssen, beruht, wie schon Munk hervorhebt, darauf, daß Gesichtsvorstellungen und Gesichtsempfindungen nicht identisch sind und außerdem jedenfalls sogar durch verschiedene zentrale Elemente vermittelt werden.

Die „Stellvertretung" eines zentralen Gebietes, das funktionsunfähig geworden ist, durch ein anderes, dürfen wir uns ferner ebenfalls nicht so vorstellen, wie Wundt sie sich denkt. Es handelt sich, wie wir heute wissen, nicht um die Übernahme der Funktion eines Zentrums durch ein anderes, das vorher gar nichts mit dieser Funktion zu tun hatte, sondern stets nur um die durch Übung hervorgebrachte bessere Ausbildung zentraler Teile, die vorher schon an der betreffenden Funktion

1) H. Munk, Über die zentralen Organe für das Sehen und das Hören usw. Sitzungsbericht der Akad. d. Wiss., Berlin, math.-phys. Klasse, 1889.

Digitized by Google

beteiligt waren. Daß zentrale Teile, die vorher in keiner Weise zu der Funktion der geschädigten Teile in Beziehung standen, diese Funktion einfach übernehmen sollten, wäre ein Fall, den wir nirgends nachweisen könnten.

Daß die spezifischen Unterschiede in den Empfindungsqualitäten bis zu einem gewissen Grade von den Funktionen der peripherischen Sinneselemente und diese wieder von der Natur der Reize abhängig sind, wird gewiß niemand bestreiten. Daß sie aber allein von diesen bestimmt werden, wird kaum jemand anerkennen. Die spezifische Leistung eines lebendigen Systems ist immer der Ausdruck seiner äußeren und inneren Lebensbedingungen. Wenn WUNDT allein die äußeren Faktoren, d. h. die Reize für die spezifischen Unterschiede in den Leistungen der zentralen Teile verantwortlich macht, so kann ich mich des Verdachtes nicht erwehren, daß hierzu wiederum die Frage nach „der Ursache" die Verführerin war. Die konditionale Betrachtungsweise schließt eine solche Einseitigkeit der Auffassung von vornherein aus. Von ihrem Standpunkte aus sind die spezifischen Eigenschaften eines lebendigen Systems überhaupt nicht durch einen einzigen Faktor allein bestimmt, sondern durch eine große Anzahl von äußeren und inneren Bedingungen in gleicher Weise.

Dieses letztere Moment muß auch berücksichtigt werden, wenn man die Entwicklung des Nervensystems und der Sinnesorgane mit ihren spezifischen Eigenheiten ins Auge faßt. WUNDT erblickt den Hauptgegensatz zwischen seiner eigenen Lehre von der funktionellen Indifferenz der nervösen Elemente und JOHANNES MÜLLERS Lehre von der spezifischen Energie der Sinnessubstanzen darin, daß JOHANNES MÜLLER die spezifische Energie angeboren sein läßt, während WUNDT selbst sich die spezifischen Eigenschaften, die er in die Sinnesorgane verlegt, erst allmählich durch die Einwirkung der äußeren Sinnesreize aus einem Indifferenzzustande sich entwickelnd denkt. Hierin liegt ein gekünstelter Gegensatz, der auf einem völlig nebensächlichen Moment aufgebaut ist und in Wirklichkeit das Wesen der Sache gar nicht berührt. JOHANNES MÜLLER würde wohl kaum den Begriff der angeborenen Eigenschaften in Gegensatz gesetzt haben zu unseren modernen Begriffen der Entwicklungsphysiologie. Es ist ja selbstverständlich für die heutige Naturforschung, daß auch das „Angeborene" sich erst entwickelt hat, ontogenetisch wie phylogenetisch. Die Entwicklung besteht aber immer in einer fortschreitenden Veränderung in der Wechselbeziehung zwischen den inneren und äußeren Lebensbedingungen eines Systems. In dem Maße wie die Entwicklung sich vollzieht, ändern sich daher auch die spezifischen Eigenschaften eines lebendigen Systems, aber irgendwelche spezifischen Eigenschaften, die eben der Ausdruck der Summe seiner jeweilig bestehenden inneren und äußeren Lebensbedingungen sind, muß jedes lebendige System zu jedem Zeitpunkte haben und darin eben besteht die Grundlage seiner spezifischen Reaktionsweise auf Reize.

Erweisen sich demnach auf der einen Seite die Argumente, welche zur Begründung der Lehre von einer funktionellen Indifferenz der nervösen Elemente angeführt worden sind, als völlig hinfällig, so kennen wir glücklicherweise auf der anderen Seite heute Tatsachen, welche die

Digitized by Google

Existenz spezifischer Eigenschaften bei verschiedenen Elementen des Nervensystems direkt demonstrieren. Diese Tatsachen bestehen in dem verschiedenen Verhalten verschiedener Neurone gegen die gleichen äußeren Einwirkungen.

Seit langer Zeit ist bekannt, daß Sauerstoffmangel, wie er z. B. durch plötzliche Unterbrechung der Blutzufuhr hervorgebracht werden kann, die verschiedenen Zentra sehr verschieden stark beeinflußt. Besonders hinfällig sind die Zentra der Großhirnrinde, weniger die der tiefer gelegenen Teile des Gehirns, noch weniger die des Rückenmarkes. Durch die bekannten Versuche Mossos[1]) an Bertino ist experimentell für den Menschen gezeigt worden, daß die Zentra der Großhirnrinde ihre Funktion bereits wenige Sekunden nach Unterbrechung der Blutzirkulation einstellen, während Störungen in der Funktion tiefer gelegener Zentra bekanntlich erst viel später bemerkbar werden.

Das gleiche gilt für die Narkose. Das in bestimmter Menge im Blute zirkulierende Narkotikum lähmt stets zuerst die Funktion der Zentra der Großhirnrinde, erst nach viel längerer Einwirkung oder in viel stärkerer Dosis auch tiefer gelegene Zentra, wie die der Medulla oblongata. Darauf beruht ja allein die praktische Brauchbarkeit der Narkotika für praktisch medizinische Zwecke.

Von allen elektiven Giftwirkungen am deutlichsten und schlagendsten aber zeigt die Wirkung des Strychnins die spezifischen Eigenschaften der nervösen Zentra an. Nach den Versuchen, die ich über die Wirkungen des Strychnins im Rückenmark angestellt habe[2]) und besonders nach den zahlreichen daran anknüpfenden Arbeiten Baglionis[3]) ist es heute völlig sicher, daß der Angriffspunkt des Strychnins im Rückenmark nicht in den motorischen, sondern ausschließlich in den sensiblen Elementen gelegen ist. Von den verschiedenen Tatsachen, die dieses Verhältnis beweisen, seien hier nur die folgenden zum Beleg angeführt. Es sei zunächst daran erinnert, daß der einfachste Reflexbogen im Rückenmark außer dem Spinalganglienneuron noch zwei Neurone besitzt, ein sensibles und ein motorisches (Fig. 113).

Ich habe nun bei einem Frosch das Rückenmark in seiner ganzen Länge freigelegt und die Reizschwelle für Induktionsschläge festgestellt, bei der einerseits von den Zehen der Hinterextremität, andererseits vom Daumen der Vorderextremität aus eben gerade eine lokale Reflexbewegung des normalen Tieres ausgelöst wird. So konnte ich mich nach zirkumskripter Vergiftung des Lendenmarks durch Strychnin von folgender Veränderung in dem Verhalten gegen Induktionsschläge überzeugen[4]). Die Reizschwelle für den Einzelinduktionsschlag ist an den Zehen stark herabgesetzt. Ein ganz schwacher Reiz ruft von hier

1) A. Mosso, Über den Kreislauf des Blutes im menschlichen Gehirn. Leipzig 1881.

2) Max Verworn, Zur Kenntnis der physiologischen Wirkungen des Strychnins. Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt., 1900.

3) Baglioni, Physiologische Differenzierung verschiedener Mechanismen des Rückenmarks. Ebenda Snppl. 1900. — Physiologische Differenzierung verschiedener Mechanismen des Zentralnervensystems II. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1905, Bd. V. — Zur Analyse der Reflexfunktion. Wiesbaden 1907.

4) Max Verworn, Die zellularphysiologische Grundlage des Gedächtnisses. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1907, Bd. VI.

Digitized by Google

aus sehon eine tetanische Erregung im ganzen Körper hervor, also auch in den Vorderextremitäten. Dagegen ist die Reizschwelle für Reize, die auf den Daumen einwirken, unverändert. Bei Reizung des Daumens bleiht der Reflex auf die Vorderextremität beschränkt. Da die motorischen Vorderhornneurone des Lendenmarks keine Verbindung nach den oberen Teilen des Rückenmarks hahen, so kann die Herabsetzung der Reizschwelle und tetanische Erregung, welche sich bei Reizung der Zehen auch in den Vorderextremitäten zeigt, nur der Ausdruck einer Erregharkeitssteigerung in den sensiblen Elementen der Hinterhörner sein. Daß aher die Erregharkeit der Vorderhornzellen überhaupt nicht durch das Strychnin gesteigert wird, zeigt das Aushleiben einer Wirkung auf die Hinterextremitäten hei Reizung der Vorderextremität,

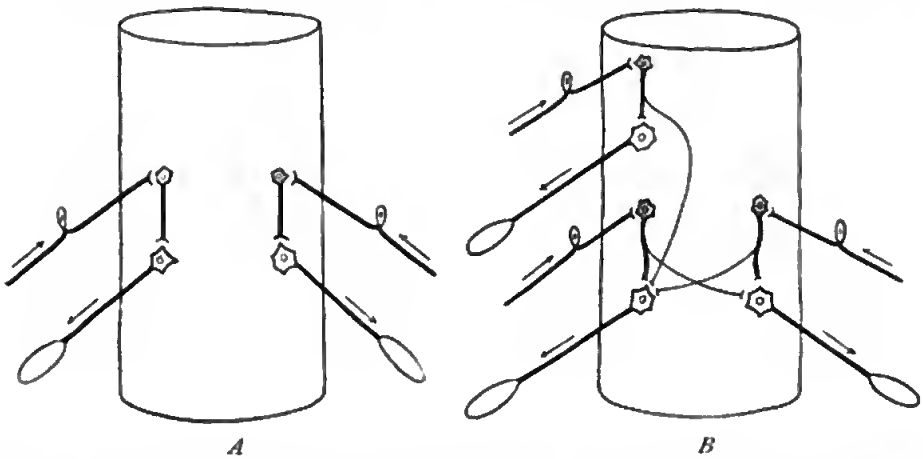


Fig. 113. Schemata für die Reflexbögen im Rückenmark. *A* beiderseits zwei einfache Reflexbögen. *B* Verbindung der beiden Reflexbögen miteinander und des linken mit einem höher gelegenen. Die Pfeile geben die Richtung des Erregungsablaufes an. Die birnenförmigen Ganglienzellen sind die der Spinalganglienneurone, die punktierten diejenigen der sensiblen Neurone in den Hinterhörnern (Strychninzellen), die großen hellen diejenigen der motorischen Neurone in den Vorderhörnern (Phenolzellen).

denn da von den sensiblen Bahnen der Brachialregion Verhindungen zu den motorischen Vorderhornelementen der Lendenregion bestehen, müßte hei Reizung der Daumen auch eine heftige Erregung in der Hinterextremität auftreten, falls die Erregharkeit in der Vorderhornzelle der Lendenregion durch Strychnin gesteigert wäre. Das ist nicht der Fall. Die charakteristische Wirkung des Strychnins äußert sich also elektiv nur auf die sensiblen Ganglienzellen der Hinterhörner, in keiner Weise aher auf die motorischen der Vorderhörner des Rückenmarks. Ganz analoge Resultate hat Baglioni[1]) hei halhseitiger Vergiftung des Lendenmarks mit Strychnin erhalten. Hierhei werden durch die schwächsten Hautreize, welche die Haut der vergifteten Seite treffen, nicht nur die Muskeln dieser, sondern auch der gekreuzten Seite in heftige tetanische Erregung ver-

1) Baglioni, Contributi alla fisiologia generale dei centri nervosi. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1909, Bd. IX.

setzt. Dagegen ist die Erregbarkeit der unvergifteten Seite für Hautreize unverändert und schwache Reize haben von ihr aus keinerlei Wirkung auf die vergiftete Seite. Diese spezifische Verschiedenheit der Vorderhorn- und Hinterhornzellen des Rückenmarks in ihrem Verhalten gegen Strychnin kommt auch, wie Vészi[1]) zeigen konnte, in dem verschiedenen Rhythmus ihrer Impulsentladungen deutlich zum Ausdruck. Vészi hat durch photographische Registrierung des Aktionsstromes eines motorischen Nerven unter Ausschluß jeder Möglichkeit einer reflektorischen Wiederreizung nachgewiesen, daß die Hinterhornzellen beim Strychninfrosch 100—150 Erregungswellen in der Sekunde liefern, während die Vorderhornzellen diesen Rhythmus in einen 10 bis 15mal weniger frequenten Rhythmus der Erregungswellen transformieren. So drückt sich auf das deutlichste in allen diesen Tatsachen die Existenz ganz spezifischer Eigenschaften in den Ganglienzellen des Rückenmarks aus. Die motorischen Ganglienzellen werden durch Strychnin in keiner Weise beeinflußt, die sensiblen total in ihrer Erregbarkeit verändert, und Baglioni hat diese spezifischen Unterschiede zwischen motorischen und sensiblen Elementen auch in anderen Teilen des Nervensystems und bei anderen Tieren feststellen können, so daß es fast scheint, als ob das Strychnin als ein allgemeines diagnostisches Mittel für den Nachweis von solchen Neuronen benutzt werden kann, welche in anderen Neuronketten die gleiche funktionelle Bedeutung haben wie die Hinterhornneurone im Reflexbogen des Rückenmarks.

Aber noch mehr. Es ist Baglioni auch gelungen, durch analoge Experimente den Nachweis zu führen, daß gewisse Benzolderivate, wie vor allem Phenol, gerade umgekehrt speziell die motorischen Vorderhornzellen beeinflussen, indem sie ihre Erregbarkeit steigern.

Nach alledem kann es heute keinen Augenblick mehr zweifelhaft sein, daß selbst im einfachen Reflexbogen des Rückenmarks schon die einzelnen Neurone sich durch ganz spezifische Eigenschaften qualitativ funktioneller Art unterscheiden. Von einer Indifferenz der Funktion kann hier unter keinen Umständen mehr die Rede sein.

C. Die Grenzen der spezifischen Energie.

Ist es einerseits selbstverständlich, daß jedes lebendige System so, wie es seine eigenen spezifischen Eigenschaften hat, auch auf äußere Reize in einer spezifischen, durch diese seine Eigenschaften bedingten Weise reagieren muß, so fragt es sich doch andererseits, wie weit eine spezifische Energie desselben in dem Sinne besteht, daß es auf verschiedenartige Reize stets in übereinstimmender Weise reagiert. Eine solche spezifische Reaktion von stets gleicher Art auf ganz verschiedene äußere Einwirkungen erscheint nicht ohne weiteres selbstverständlich und so entsteht die Frage, ob und wo der spezifischen Energie Grenzen gesteckt sind.

1) Julius Vészi, Untersuchungen über die rhythmisch-intermittierenden Entladungen des Strychninrückenmarks. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1913, Bd. XV.

1. Zeitliche Änderungen in der spezifischen Reaktionsweise eines lebendigen Systems.

Werfen wir zunächst die Frage auf, wie die Reaktion eines lebendigen Systems auf den gleichen Reiz sich zu verschiedenen Zeiten verhält, so müssen wir sagen, daß sie sehr verschieden sein kann. Schon die Tatsachen der Ermüdung haben uns gezeigt, daß bei einem lebendigen System große Verschiedenheiten in der Reaktion gegenüber dem gleichen Reiz bemerkbar werden können. Der frische Muskel reagiert auf einen Reiz mit einer Kontraktion, der ermüdete auf den gleichen Reiz überhaupt nicht äußerlich wahrnehmbar. Dabei handelte es sich nicht bloß um quantitative Verschiedenheiten, sondern auch um qualitative. Der spezifische Stoffwechsel des ermüdeten Muskels ist gegenüber dem des frischen Muskels ein anderer. Im frischen Muskel hat der Reiz einen rein oxydativen Zerfall im Gefolge, im ermüdeten erfolgt der Zerfall, den derselbe Reiz hervorruft, anoxydativ und hat die Anhäufung von Stoffen zur Folge, die im frischen Muskel, wenn sie überhaupt als intermediäre Produkte entstehen, im selben Moment auch weiter gespalten werden. So zeigen uns die Vorgänge bei der Ermüdung, daß unter dem Einfluß eines Reizes, der primär nur quantitative Änderungen im physiologischen Geschehen hervorbringt, wenn derselbe andauernd einwirkt, sekundär auch qualitative Veränderungen entstehen können, so daß der gleiche Reiz zum Schluß ganz andere Wirkungen hat als anfangs.

Genau dasselbe haben wir ferner vor uns in den metamorphotischen Prozessen, die sich im Laufe der Zeit unter dem Einfluß chronisch einwirkender Reize entwickeln und die das Gebiet der Pathologie bilden Diese Verhältnisse wurden schon oben[1]) ausführlich behandelt. Bei allen diesen qualitativen Veränderungen in der Reaktionsweise eines lebendigen Systems auf den gleichen Reiz muß aber immer im Auge behalten werden, daß sie erst sekundäre Folgen von Reizwirkungen vorstellen, die primär nur in einer quantitativen Änderung der normalen Lebensprozesse durch den Reiz bestehen.

In derselben Weise bedingen schließlich auch die normalen Entwicklungsveränderungen eines lebendigen Systems im Laufe der Zeit Änderungen in seiner spezifischen Reaktionsweise auf ein und denselben Reiz. Jedes lebendige System entwickelt sich, d. h. es ändert sich dauernd, solange es lebt. Diese Entwicklungsveränderungen mögen zu bestimmten Zeiten und bei bestimmten Formen der lebendigen Substanz sich rapide, zu anderen Zeiten und bei anderen Formen sich außerordentlich langsam und kaum nachweisbar vollziehen: vorhanden sind sie immer, auch wenn das System, wie etwa die Ganglienzelle des erwachsenen Menschen, uns stationär erscheint. Die Entwicklungsvorgänge bilden das vollkommene Analogon zu den Wirkungen der äußeren Reize. Die Wirkungen der äußeren Reize bestehen in Veränderungen der äußeren Lebensbedingungen eines Systems und ihrer Beziehungen zu den inneren, die Entwicklungsvorgänge sind der Ausdruck von Veränderungen in den inneren Lebensbedingungen und ihren Beziehungen zu den äußeren. Ändert sich die eine Gruppe, so müssen sich bei der engen Korrelation

1) Vgl. Kap. IV, p. 68 u. ff.

beider auch ihre Beziehungen zu der anderen Gruppe ändern und der Ausdruck einer solchen Änderung ist eine entsprechende Änderung im spezifischen Lebensgetriebe. Vom konditionistischen Standpunkt ist es aber selbstverständlich, daß, wenn sich der spezifische Lebensprozeß ändert, auch die spezifische Reaktionsweise auf ein und denselben Reiz ändern muß, und die Erfahrungen zeigen uns das tausendfach. Am auffälligsten tritt das hervor, wenn sich in der Entwicklung ein vollständiger Funktionswechsel eines Organs vollzieht. Es sei hier an ein besonders schlagendes Beispiel erinnert. Bekanntlich entwickeln sich bei den elektrischen Fischen die elektrischen Organe aus Muskelanlagen. Wie Babuchin[1]) und Engelmann[2]) gezeigt haben, vollzieht sich dabei die Entwicklung bei der Gattung Raja derart, daß die ursprünglich kontraktilen Anlagen des elektrischen Organs allmählich ihre Kontraktilität verlieren in demselben Maße, wie sich ihre Fähigkeit elektrische Schläge zu liefern steigert. Diese Organe reagieren im Beginn ihrer Entwicklung auf einen Reiz mit einer Zuckung, später statt dessen auf denselben Reiz mit einem elektrischen Schlage.

Nach alledem: Es wäre vom konditionistischen Standpunkte aus völlig widersinnig, wollte man das Wesen der spezifischen Energie darin erblicken, daß ein lebendiges System in den verschiedensten Zuständen und trotz seiner Entwicklungsveränderungen, denen es unabänderlich unterliegt, dennoch auf denselben Reiz zu allen Zeiten in derselben spezifischen Weise reagierte.

2. Verschiedenheiten in der spezifischen Reaktion auf verschiedene Arten von Reizen.

Schon mehrfach ist in diesem Buche auf die fundamentale Tatsache hingewiesen worden, daß in jedem lebendigen System ein Partialglied im Stoffwechsel besteht, das ganz besonders labil erscheint und durch die verschiedensten Reize immer in erster Linie angegriffen wird. Es ist das die Zerfallsphase des funktionellen Stoffwechsels, die bei allen aëroben Organismen in Form einer oxydativen Aufspaltung komplexer organischer Verbindungen verläuft. An diesem Punkte greifen die verschiedenartigsten erregenden Reize an und von demselben Punkte aus entwickeln sich auch die lähmenden Wirkungen derjenigen Faktoren, die bis heute hinsichtlich ihres Wirkungsmechanismus etwas näher bekannt geworden sind. Der funktionelle Zerfall gewisser organischer Verbindungen bildet, wie es scheint, einen Mittelpunkt, um den sich alles andere physiologische Geschehen in der Zelle gruppiert. Der Umfang des funktionellen Zerfalls bestimmt in der Selbststeuerung des Stoffwechsels den Umfang der Aufbauprozesse, und zum funktionellen Zerfall stehen die zahlreichen einzelnen Partialvorgänge des Stoffwechsels, wie die Enzymwirkungen, die sekundären Synthesen der Zerfallspro-

1) Babuchin, Entwicklung der elektrischen Organe und Bedeutung der motorischen Endplatten. Vorläufige Mitteilung. Zentralbl. f. d. med. Wissenschaften, 1870. — Über die Bedeutung und Entwicklung der pseudoëlektrischen Organe. Ebenda 1872.

2) Th. W. Engelmann, Die Blätterschicht der elektrischen Organe von Raja in ihren genetischen Beziehungen zur quergestreiften Muskelsubstanz. Pflügers Archiv 1894, Bd. 57.

dukte usw. in mehr oder weniger mittelbaren oder unmittelbaren Beziehungen. Durch den funktionellen Zerfall ist ferner die spezifische Leistung eines lebendigen Systems immer in erster Linie bestimmt, denn der funktionelle Zerfall umfaßt die energieliefernden Prozesse, welche die Quelle für die spezifischen Leistungen bilden.

Es ist aber die Frage, ob diese Verhältnisse, deren Erkenntnis — das dürfen wir uns nicht verhehlen — doch gegenüber der unabsehbaren Fülle von Organismenformen nur aus einer recht kleinen Zahl spezieller Fälle abgeleitet worden ist, allgemeine Gültigkeit beanspruchen. Vor allem entsteht hier an dieser Stelle mit Rücksicht auf eine bestimmtere Fassung des Satzes von der spezifischen Energie der lebendigen Substanz die Frage, ob alle äußeren Einwirkungen auf ein lebendiges System immer nur primär dieses eine Partialglied des Stoffwechsels angreifen, oder ob es Reize gibt, die primär auch andere Glieder des Stoffwechsels beeinflussen. Leider läßt sich diese Frage heute noch nicht in abschließender Weise beantworten, weil eben der Kreis unserer Erfahrungen für eine rückhaltlose Verallgemeinerung noch zu klein ist. Es wäre nicht unwahrscheinlich, daß z. B. irgendwelche chemischen Stoffe, die in die lebendige Substanz eingeführt werden, zu denjenigen Partialgliedern des Stoffwechsels, welche am funktionellen Zerfall beteiligt sind, primär keinerlei Beziehung haben, während sie etwa zu irgendwelchen Stoffen, die bei den Aufbauprozessen eine integrierende Rolle spielen, chemische Affinität besitzen und so diese Stoffe aus dem Getriebe der Stoffwechselvorgänge ausschalten. Aber, machen wir uns klar, was solche Fälle für die Frage der spezifischen Energie bedeuten würden, so finden wir, daß sie lediglich dazu dienen können, den Begriff der spezifischen Energie etwas präziser zu formulieren. Stellen wir uns vor, ein chemischer Stoff wirke auf irgendein anderes Glied des Stoffwechselgetriebes und lasse die Partialglieder des funktionellen Zerfalls vollkommen unberührt, so sind verschiedene Folgen denkbar. Entweder das betroffene Partialglied wird vollständig aus dem Stoffwechsel ausgeschaltet. Dann muß bei der engen Verkettung der einzelnen Glieder des Stoffwechsels untereinander früher oder später auch die spezifische Leistung des ganzen Systems, die mit dem funktionellen Zerfall verknüpft ist, an Intensität abnehmen und schließlich ganz aufhören, d. h. das System wird gelähmt und hört auf zu leben. Oder die Beeinflussung des betroffenen Partialgliedes ist derart, daß es seine Rolle im Stoffwechselgetriebe noch teilweise weiterspielen kann. Dann wird ebenfalls eine Herabsetzung der funktionellen Leistung resultieren und eventuell bei längerer Dauer des Zustandes auch eine qualitative Änderung derselben, wie etwa unter pathologischen Verhältnissen bei den metamorphotischen Prozessen. In beiden Fällen aber ist es doch immer schließlich eine Lähmung, also eine quantitative Änderung, welche die spezifische Leistung des Systems erfährt.

Indessen das alles sind Verhältnisse, die wir heute im Speziellen noch nicht genügend übersehen, und so hat es keinen Wert, die Möglichkeiten, die sich hier ergeben könnten, zu erörtern. Lassen wir daher diese Reizwirkungen, die wir nur im Laboratorium herstellen oder unter gewissen abnormen Bedingungen beobachten können, bis sie erst eingehender analysiert sein werden, beiseite, und beschränken wir uns auf die Reiz-

wirkungen, die wir im physiologischen Geschehen beobachten oder im Laboratorium innerhalb physiologischer Breiten künstlich hervorbringen, d. h. in solchen Grenzen der Qualität, Intensität und Dauer der Reize, die keine Schädigung des lebendigen Systems im Gefolge hat, so läßt sich für diese Verhältnisse sagen, daß alle diejenigen Reize, welche das gleiche lebendige System in dem gleichen Zustande treffen, primär immer nur quantitative Änderungen seiner spezifischen Leistung hervorbringen, indem sie die letztere steigern oder herabsetzen.

3. Formulierung des Gesetzes von der spezifischen Reaktion der lebendigen Systeme.

Berücksichtigen wir die bisher angestellten Erwägungen über das verschiedene Verhalten eines lebendigen Systems dem gleichen Reiz gegenüber in verschiedenen funktionellen Zuständen sowie in verschiedenen Stadien seiner Entwicklung und halten wir uns innerhalb der Grenzen derjenigen Reizwirkungen, die ohne Schädigungen des physiologischen Getriebes ablaufen, so können wir folgende allgemeine Gesetzmäßigkeit formulieren.

Jedes lebendige System, solange es sich in dem gleichen funktionellen Zustande und der gleichen Entwicklungsphase befindet, reagiert auf die physiologischen Reize, welcher Art sie auch sein mögen, stets primär mit einer Intensitätsänderung seines spezifischen Lebensvorganges. Dabei bildet dasjenige Partialglied des Lebensvorganges, das besonders labil ist, den primären Ausgangspunkt für die Erregung oder Lähmung seiner spezifischen Leistung. Das ist das Gesetz von der „spezifischen Energie" der lebendigen Substanz.

Druck von Anton Kämpfe, Jena.

BIBLIOTECA DE CATALUNYA
1001928289

BIBLIOTECA CENTRAL
A.61-4º
462
Institut d'Estudis Catalans
Secció de Ciències
Biblioteca
Núm. 25.683
Armari
Prestatge
Armari